

Aus der AG Experimentelle Anästhesie
der Medizinischen Fakultät der Charité – Universitätsmedizin
Berlin

DISSERTATION

**Kombinationsanästhesie vermindert die Stressantwort auf
chirurgischen Reiz – Untersuchung von hämodynamischen und
hormonellen Regulationsvorgängen im Vergleich zur
balancierten Allgemeinanästhesie**

Zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae

vorgelegt der Medizinischen Fakultät der Charité -
Universitätsmedizin Berlin

von

Anton Dick
aus
Charkow, Ukraine

Dekan: Prof. Dr. med. Martin Paul

Gutachter:

1. PD Dr. med. W. Boemke
2. PD Dr. Dr. G. Brodner
3. PD Dr. med. D. Pappert

Eingereicht: 19.01.2005

Datum der Promotion: 21.10.2005

Abstract

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die Blutdruckregulation und die hormonelle Stressantwort unter Kombinationsanästhesie mit der unter Allgemeinanästhesie zu vergleichen.

Methoden: 49 Patienten ohne kardiovaskuläre Vorerkrankungen wurden zufällig 2 Gruppen zugeordnet: 25 Patienten erhielten eine Kombination aus volatiler (Isofluran in Luft/Sauerstoff) und thorakaler epiduraler Anästhesie (CA-Gruppe). 24 Patienten erhielten eine balancierte Anästhesie (Isofluran in Luft/Sauerstoff und Fentanyl i.v. nach Bedarf) (BA-Gruppe). In beiden Gruppen wurde die Anästhesietiefe mittels Bispectral Index überwacht (Zielwert: 40-50). Die Blutentnahmen für die Bestimmung der Hormon-Plasmaspiegel erfolgten jeweils vor Narkoseeinleitung, 30 min vor Hautschnitt und 40 min nach Hautschnitt. Zeitverläufe wurden mit Hilfe der GLM-ANOVA Varianzanalyse, Einzelwerte mit einem t-Test für unabhängige Stichproben verglichen ($p < 0,05$).

Ergebnisse: Der Blutdruckverlauf war in beiden Gruppen ähnlich nach Narkoseeinleitung. In beiden Gruppen stieg die Angiotensin II-Konzentration nach Narkoseeinleitung an. Die Vasopressin-Konzentration zeigte einen deutlichen Anstieg nach Hautschnitt in beiden Gruppen. In der BA-Gruppe stieg die Adrenalin-Konzentration nach Hautschnitt doppelt so stark an wie in der CA-Gruppe. Die Cortisol- und Noradrenalin-Plasmaspiegel zeigten keine Veränderung in der CA-Gruppe, während die Cortisol-Konzentration in der BA-Gruppe nach Hautschnitt deutlich anstieg. Die intraoperative Gabe kristalloider Infusionslösung, der Blutverlust und die Urinausscheidung unterschieden sich nicht zwischen den Gruppen. Der Bedarf an kolloidaler Infusionslösung war etwas höher in der CA-Gruppe. Die kontinuierliche Gabe von Noradrenalin gemäß Protokoll war bei 8 Patienten in der CA-Gruppe ($0,08 \mu\text{g/kg/min}$) und 4 Patienten in der BA-Gruppe ($0,05 \mu\text{g/kg/min}$) erforderlich.

Schlussfolgerung: Unter Kombinationsanästhesie wird die Stressantwort auf den chirurgischen Reiz deutlich abgeschwächt. Der Bedarf an vasokonstriktiven Medikamenten (Noradrenalin) ist etwas höher bei kombinierter Anästhesie im Vergleich zur BA. Dies könnte darauf zurückzuführen sein, dass die durch die epidurale Anästhesie verminderte Freisetzung von Adrenalin und die Blockade des sympathischen Nervensystems nicht ausreichend durch die Aktivierung des Renin-Angiotensin- und Vasopressin-Systems kompensiert werden.

Epidurale, Anästhesie, Hämodynamik, Stress

Abstract

Objective: To study whether there are differences regarding blood pressure regulation and hormonal response in patients receiving combined anesthesia (thoracic epidural and general anesthesia) or general anesthesia alone.

Methods: 49 patients without cardiovascular diseases, scheduled for abdominal surgery, were randomly assigned to 2 groups: 25 patients received a combination of volatile anesthesia (isoflurane in oxygen/air) and thoracic epidural anesthesia (CA group); 24 patients had a balanced anesthesia (isoflurane in oxygen/air plus fentanyl i.v. as required) (BA group). In both groups, depth of anesthesia was controlled by Bispectral Index (target 40-50). Blood samples for plasma hormonal measurements were drawn before induction of anesthesia, 30 min before incision and 40 min after incision. Longitudinal data were analysed using GLM-ANOVA, and single parameters by independent samples t-test ($p < 0.05$).

Results: The decrease of mean arterial pressure after induction was comparable in both groups. In both groups, angiotensin-II concentration increased after induction of anesthesia, and there was a marked increase of vasopressin concentration after incision. In the CA group, the increase of epinephrine concentration after incision was 50% lower compared to BA.

There was no significant change of cortisol and norepinephrine in the CA group, whereas cortisol increased significantly in the BA group. Intraoperative crystalloid fluid substitution, blood loss and urine excretion did not differ between the groups. The required intraoperative substitution of colloid fluid was slightly higher in the CA group. The infusion of norepinephrine followed a standardized protocol and was required in 8 patients of the CA group ($0,08 \mu\text{g/kg/min}$), and 4 patients of the BA group ($0,05 \mu\text{g/kg/min}$).

Conclusion: Combined anesthesia profoundly attenuates endogenous stress response to surgical trauma. The requirement of vasoconstrictive drugs (norepinephrine) is slightly higher during combined anesthesia compared to BA. This could be due to the fact that the intraoperative stimulation of the renin-angiotensin- and the vasopressin-system do not sufficiently compensate for the reduced liberation of epinephrine and the blockade of the sympathetic nervous system by epidural anesthesia.

epidural, anesthesia, hemodynamic, stress

Inhaltsverzeichnis:

1. EINLEITUNG	7
1.1 Perioperativer Schmerz und chirurgischer Stress	7
1.2 Vasoaktive Hormone, Stresshormone	8
1.2.1 Angiotensin II	8
1.2.2 Vasopressin (ADH)	9
1.2.3 Katecholamine (Adrenalin, Noradrenalin)	10
1.2.4 Endothelin	11
1.2.5 Cortisol	12
1.3 Allgemeinanästhesie	13
1.3.1 Aufgaben und Wirkung der Allgemeinanästhesie	13
1.3.2 Für die Studie verwendete Pharmaka zur Allgemeinanästhesie	13
1.3.2.1 Narkoseeinleitung	13
1.3.2.2 Aufrechterhaltung der Narkose	15
1.4 Epiduralanästhesie	16
1.4.1 Allgemeines	16
1.4.2 Thorakale vs. Lumbale Epiduralanästhesie	17
1.4.3 Pharmaka für die Epiduralanästhesie	18
1.4.4 Einfluß der Epiduralanästhesie auf Hämodynamik und Hormone	19
1.5 Kombinationsanästhesie	19
1.5.1 Definition und Allgemeines	19
1.5.2 Indikationen zur Kombinationsanästhesie	19
1.5.3 Kontraindikationen und Gefahren	20
1.5.4 Vorteile der Kombinationsanästhesie	21
1.5.5 Blutdruckregulation unter Kombinationsanästhesie	22
1.6 Ziele und Fragestellungen der vorliegenden Studie	23
2 PATIENTEN UND METHODEN	24
2.1 Patientenauswahl	24
2.2 Studienprotokoll und perioperatives Management	26
2.3 Messung hämodynamischer Parameter, Sättigung, BIS, ZVD, Temperatur	31
2.4 Blutgasanalysen, Plasmahormone, Plasmaosmolalität	31
2.5 Statistische Auswertung	32
3 ERGEBNISSE	34

3.1	Arterieller Mitteldruck, Herzfrequenz, Bispectral Index und ZVD.....	34
3.2	Angiotensin II, ADH, Endothelin	38
3.3	Adrenalin, Noradrenalin, Cortisol.....	41
3.4	Pulsoxymetrische Sauerstoffsättigung und Blutgase.....	44
3.5	Elektrolyte, Hämoglobin, Plasmaosmolalität.....	45
3.6	Volumenbedarf, Vasopressoren, Bedarf an Blut- bzw. Plasmakonserven und Blutverlust	46
3.7	Urinausscheidung	51
3.8	Anästhesie, Analgesie, Beatmungsparameter und Temperatur	52
4	DISKUSSION	54
4.1	Methodendiskussion	54
4.1.1	Einfluss des Anästhesisten	54
4.1.2	Auswahl der Patienten	57
4.1.3	Hormonbestimmungen	57
4.1.4	Wahl des Anästhesieverfahrens	59
4.2	Arterieller Mitteldruck, Herzfrequenz und Bispectral Index.....	60
4.3	Angiotensin II, ADH und Endothelin	62
4.4	Katecholamine (Adrenalin, Noradrenalin) und Cortisol.....	64
4.5	Volumensubstitution und Vasopressorengabe	66
4.6	Urinausscheidung	70
5	ZUSAMMENFASSUNG	73
6	LITERATURVERZEICHNIS	76
7	ANHANG	82
7.1	Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen	82
7.2	Zustimmung der Ethikkommission.....	83
7.3	Muster eines Patienten-Aufklärungsbogens	84
7.4	Muster einer Patienten-Einwilligungserklärung.....	86
7.5	Danksagung	87
7.6	Eidesstattliche Erklärung	88

1 Einleitung

Der Einsatz eines Periduralkatheters zur postoperativen Schmerztherapie, insbesondere nach großen tumorchirurgischen Eingriffen, ist ein zunehmend häufiger angewendetes Verfahren. Die Vorteile dieses Verfahrens sind eine hervorragende Analgesie, weniger postoperative Komplikationen, weniger Übelkeit und Müdigkeit der Patienten sowie eine schnellere Wiederherstellung der Darmfunktion (Jorgensen *et al.* 2000). Ein Risiko ist die Möglichkeit einer Rückenmarksverletzung bei der Fehlpunktion des Epiduralraumes. Die Wahrscheinlichkeit ist jedoch bei ausgefeilter Punktionstechnik und erfahrenen Anästhesisten äußerst gering - die Inzidenz wird in der Literatur mit ca. 0,01-0,001% angegeben (Litz *et al.* 1999).

Möglicherweise kann eine bereits präoperativ eingeleitete Periduralanästhesie sowohl den intra- als auch postoperativen Schmerz im Sinne einer präemptiven Analgesie weiter vermindern und somit die Erholung und Wiederherstellung des Patienten fördern. Vielerorts wird jedoch befürchtet, dass die Kombination aus Epidural- und Allgemeinanästhesie sich negativ auf die intraoperative hämodynamische Stabilität des Patienten auswirken könnte (genauere Diskussion siehe Seite 22).

Die Aufrechterhaltung des Blutdrucks unterliegt komplexen Regulationsvorgängen und ist zusammen mit dem Herzzeitvolumen für die Gewährleistung einer ausreichenden Gewebs- und Organperfusion wichtig. Bereits eine alleinige Allgemeinanästhesie greift in die Kreislaufregulation ein, da die eingesetzten Anästhetika dosis- und substanzspezifisch hämodynamische Veränderungen hervorrufen, die sich üblicherweise in einem Abfall des Blutdrucks äußern. Die Epiduralanästhesie beeinflusst ebenfalls die Blutdruckregulation, indem sie das sympathische Nervensystem in den anästhesierten Arealen hemmt. Inwieweit eine Kombination dieser beiden Verfahren die Blutdruckregulation weiter beeinträchtigt und ob infolgedessen ein höherer perioperativer Bedarf an Flüssigkeit und Vasopressoren besteht, soll in der vorliegenden Arbeit u.a. untersucht werden (siehe Fragestellung Seite 23).

1.1 Perioperativer Schmerz und chirurgischer Stress

Ein abdominalchirurgischer Eingriff stellt ein großes Trauma dar, da er mit Gewebsschädigung, Blutverlust, Hypothermie und starken Schmerzen verbunden ist (dies lässt sich zusammenfassend als chirurgischer Stress bezeichnen). Hierdurch kommt es zu einer physiologischen Stressreaktion des Organismus, welche durch eine Aktivierung des sympathoadrenergen Systems und Freisetzung kataboler Hormone (sog. Stresshormone wie

z.B. Adrenalin, Noradrenalin und Cortisol) gekennzeichnet ist. Diese Stressreaktion kann sich ungünstig auf verschiedene Körperfunktionen und die perioperative Morbidität auswirken (siehe Review Kehlet 1999). Da die Stressantwort insbesondere von der Stärke der Schmerzen abhängig ist, spielt die effektive intra- und postoperative Analgesie eine wichtige Rolle. Durch den Einsatz der Periduralanästhesie kann möglicherweise neben einer sehr guten Schmerzbekämpfung auch eine direkte Dämpfung der postoperativen und möglicherweise auch der intraoperativen Stressantwort durch Blockierung sympathischer Efferenzen erzielt werden.

1.2 Vasoaktive Hormone, Stresshormone

Im folgenden Abschnitt wird die Bedeutung der Stresshormone und vasoaktiven Hormone besprochen, welche in der vorliegenden Studie gemessen wurden.

1.2.1 Angiotensin II

Angiotensin II ist ein wichtiger Mediator des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS), welches sowohl für die Regulation des Blutdrucks als auch des Natrium- und Wasserhaushaltes eine Rolle spielt.

Angiotensin I entsteht aus dem in der Leber produzierten α_2 -Globulin Angiotensinogen unter Vermittlung des proteolytischen Enzyms Renin, welches in den epitheloiden juxtaglomerulären Zellen der Niere gebildet wird. Aus dem Dekapeptid Angiotensin I wird mit Hilfe des Angiotensin I-Converting-Enzyms (ACE) das Oktapeptid Angiotensin II gebildet. Das ACE befindet sich vorwiegend im Gefäßendothel der Lunge, daneben aber auch im Herzen, in den Nieren, in der Nebennierenrinde, im Gehirn und in den Hoden (siehe Review Dzau *et al.* 2002).

Neben diesem „klassischen“ Weg der Bildung von Angiotensin II gibt es noch sogenannte „alternative Pathways“. Einer davon ist die Bildung von Angiotensin II direkt aus Angiotensinogen mit Hilfe von tPA (tissue plasminogen activator), wobei die reninvermittelte Umwandlung von Angiotensinogen zu Angiotensin I umgangen wird (Petrie *et al.* 2001). Ein anderer ist die Umgehung des ACE, indem Angiotensin I zu Angiotensin II u.a. durch Chymase umgewandelt wird (Balcells *et al.* 1997).

Inaktiviert wird das Angiotensin II durch Plasma- und Gewebspeptidasen, sog. Angiotensinasen, die es zu verschiedenen biologisch inaktiven Peptidfragmenten abbauen.

Wichtige Stimuli zur Freisetzung von Renin sind eine Abnahme des renalen Perfusionsdruckes, der durch den juxtaglomerulären Barorezeptormechanismus registriert wird, und z.B. durch Hypotension oder eine Nierenarterienstenose stimuliert wird, eine Abnahme der NaCl-Konzentration im distalen Nephron, was vom Macula densa Mechanismus erkannt wird, sowie Prostaglandin PGE₂ (siehe Review Persson *et al.* 2004). Daneben führt auch eine β -adrenerge Stimulation über renale sympathische Nervenfasern zu einer erhöhten Reninfreisetzung (Kopp und DiBona 1986).

Angiotensin II ist einer der stärksten bekannten Vasokonstriktoren. Es entfaltet seine Wirkung über AT₁-Rezeptoren. Daneben gibt es auch AT₂-Rezeptoren über die Angiotensin II eine Vasodilatation vermittelt. Diese spielen jedoch im Vergleich zu den AT₁-Rezeptoren eine untergeordnete Rolle, da sie überwiegend im fetalen Gewebe vorkommen (Wagenaar *et al.* 2002). Die weiteren bekannten Angiotensin II-Rezeptoren (AT₃ und AT₄) haben ebenfalls eine geringe Bedeutung – AT₄-Rezeptoren wurden im Hirn- und Nierengewebe, aber nicht im kardiovaskulären Gewebe gefunden und die Existenz von AT₃-Rezeptoren ist noch umstritten.

Neben der vasokonstriktorischen besitzt das Angiotensin II auch andere Wirkungen. Es bewirkt durch die Stimulation der Freisetzung von Aldosteron aus der Nebennierenrinde eine erhöhte Natrium-Reabsorption in der Niere, wirkt aber auch aldosteronunabhängig natriumretinierend. Darüberhinaus hat Angiotensin II auch einen pro-inflammatorischen, proliferativen (Zellwachstum und –proliferation) und metabolischen Effekt (erhöhte Oxidation von LDL).

In den meisten Studien wird zur Erfassung der Aktivität des RAAS die Plasma-Reninaktivität bestimmt, woraus man nur indirekt auf die Plasmaspiegel des Angiotensin II schließen kann, welches der eigentliche vasoaktive Mediator ist. In der vorliegenden Studie wurde daher die Angiotensin II-Konzentration im Plasma gemessen.

1.2.2 Vasopressin (ADH)

Vasopressin ist ein Peptidhormon, welches von neurosekretorischen Zellen (sog. MNCs, magnocellular neurosecretory cells) im Hypothalamus (Nucleus paraventricularis und supraopticus) synthetisiert wird. Anschließend gelangt es durch axonalen Transport in den Hypophysenhinterlappen (Neurohypophyse), wo es gespeichert wird. Von hier aus wird es durch gefensterte Kapillaren in den systemischen Blutkreislauf abgegeben. Es konnte gezeigt werden, dass ein Anstieg der Plasmaosmolalität bzw. ein Abfall des Blutvolumens wichtige Stimuli zur Freisetzung von Vasopressin sind (Bourque und Olié 1997). Darüberhinaus

bewirkt auch eine Abnahme der Aktivität der Barorezeptoren bzw. anderer kardialer Rezeptoren eine vermehrte Freisetzung von Vasopressin (Share 1988). Ebenso scheint es (bei Hunden) einen Zusammenhang zwischen der Freisetzung von Vasopressin und der Aktivität des Renin-Angiotensin-Systems zu geben (Brooks *et al.* 1986) – nach Gabe eines Angiotensin-II-Antagonisten unter Natriummangel kam es zu einem Abfall der Vasopressin-Plasmakonzentration. Neben der Osmo- und Barorezeptor-vermittelten Vasopressinausschüttung kann auch eine direkte Freisetzung von Vasopressin als Antwort auf einen chirurgischen Stressreiz (Nussey *et al.* 1988) sowie auf Übelkeit und Erbrechen erfolgen (Robertson *et al.* 1982).

Vasopressin entfaltet seine Wirkung über V_1 und V_2 Rezeptoren. V_1 Rezeptoren sind in Gefäßwänden lokalisiert und vermitteln eine Vasokonstriktion, insbesondere venöser Kapazitätsgefäße (Hofbauer *et al.* 1984). V_2 Rezeptoren finden sich in der Niere, wo sie an Sammelrohren und distalen Tubuli den Einbau von Aquaporin-2 Kanälen bewirken (Sasaki *et al.* 1993) und damit die Wasserpermeabilität und Wasserrückresorption erhöhen.

Das Vasopressin-System spielt also eine wichtige Rolle, sowohl für die Osmo- und Volumenregulation (niedrige ADH-Spiegel), als auch für die Blutdruckregulation (hohe ADH-Konzentration, siehe 1.5.5 *Blutdruckregulation unter Kombinationsanästhesie*, Seite 22).

1.2.3 Katecholamine (Adrenalin, Noradrenalin)

Die Katecholamine Adrenalin und Noradrenalin sind wichtige Effektorhormone des sympathischen Nervensystems. Daneben ist Noradrenalin auch ein wichtiger Neurotransmitter im Zentralen Nervensystem. Beide Katecholamine werden über mehrere Zwischenstufen aus der Aminosäure Tyrosin synthetisiert (siehe *Abbildung 1*, Seite 11). In den Blutkreislauf gelangt Adrenalin vorwiegend durch Ausschüttung im Nebennierenmark nach Stimulation durch das sympathische Nervensystem und Noradrenalin durch Freisetzung aus peripheren sympathischen Nervenenden (siehe Review Bergquist *et al.* 2002). Beide Hormone wirken stark vasokonstriktorisch über α_1 -Rezeptoren. Adrenalin kann zudem in niedrigen Konzentrationen über β_2 -Rezeptoren eine Vasodilatation in Skelettmuskeln bewirken. Am Herzen wirkt es über β_1 -Rezeptoren positiv inotrop, chronotrop und dromotrop. Daneben hat Adrenalin auch verschiedene metabolische Effekte, wie z.B. die Stimulation der Gluconeogenese oder eine erhöhte Freisetzung von Fettsäuren ins Blut.

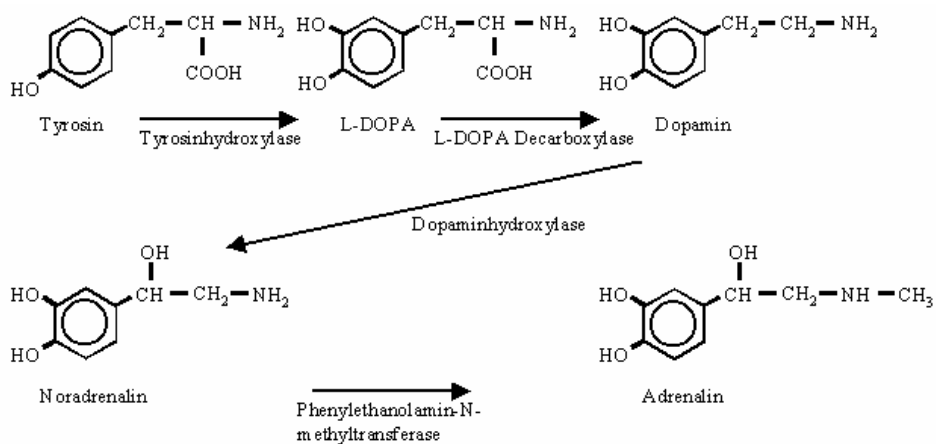


Abbildung 1: Synthese der Katecholamine

Wichtige Stimuli zur Freisetzung von Adrenalin und Noradrenalin sind z.B. starke Angst, Schmerzen, schwere Verletzungen (Jaattela *et al.* 1975), chirurgischer Stress (Butler *et al.* 1977), Hypothermie, septischer bzw. hämorrhagischer Schock (Benedict und Grahame-Smith 1978) sowie natürlich die Hypotension (Barorezeptorreflex, Rawlinson *et al.* 1978). Neben dem Cortisol sind daher auch die Katecholamine als wichtige Stresshormone zu betrachten.

1.2.4 Endothelin

Die Endotheline sind eine Gruppe von potenten Vasokonstriktoren, wobei es sich um Peptidhormone handelt, die aus einer Kette von 21 Aminosäuren aufgebaut sind. Drei Isoformen mit unterschiedlicher Aminosäuresequenz wurden bisher identifiziert. Als erstes wurde das Endothelin-1 im Überstand von Kulturen von Endothelzellen aus der Aorta vom Schwein isoliert. Es löste beim Zusatz zu Koronararterien eine Kontraktion aus und wurde wegen seiner Herkunft als Endothelin bezeichnet (Yanagisawa *et al.* 1988). Dem Endothelin-1 wird von den drei Isoformen die stärkste Wirkung zugeschrieben (Inoue *et al.* 1989). Gebildet wird es in endothelialen Zellen durch proteolytischen Abbau des Precursor-Moleküls Präproendothelin, bei dem als letzte Zwischenstufe das Big-Endothelin entsteht, welches mit Hilfe des Endothelin-Converting-Enzyms (ECE) zu dem physiologisch aktiven Endothelin und einem C-terminalen Fragment gespalten wird (siehe Review Agapitov und Haynes 2002).

Seine Wirkung vermittelt das Endothelin-1 über spezifische Rezeptoren, die in verschiedenen Geweben vorkommen, u.a. in den Lungen, im Herzmuskel, in der Aorta, in den Nieren und im Gehirn (siehe Review Webb und Strachan 1998). Zwei Typen von Rezeptoren werden unterschieden: ET_A und ET_B -Rezeptoren auf den glatten Gefäßmuskelzellen induzieren eine Vasokonstriktion, endotheliale ET_B -Rezeptoren dagegen eine Vasodilatation.

(siehe Review Galié *et al.* 2004). Neben der vasokonstriktorisches besitzt das Endothelin-1 auch eine positiv inotrope, chemotaktische und mitogene Wirkung. Insgesamt hängt der physiologische Effekt des Endothelins-1 von der Balance der über ET_A- und ET_B-Rezeptoren vermittelten Wirkungen ab.

Die Synthese von Endothelinen wird durch unterschiedliche Faktoren stimuliert. Man weiss, dass Adrenalin, Noradrenalin, Angiotensin II, Vasopressin sowie Hypoxie eine verstärkte Abgabe von Endothelin-1 aus Endothelzellen der Gefäße bewirken können (Gray 1995).

Die Rolle der Endotheline bei der akuten Regulation des Blutdrucks ist noch unklar. Haynes *et al.* (1996) fanden beim Menschen eine Vasodilatation und einen Abfall des Blutdrucks um 10-20% nach systemischer Applikation eines ET_{A/B}-Rezeptor-Antagonisten. Besonders bedeutsam ist jedoch nach ET-Rezeptorblockade die vasodilatatorische Wirkung auf das pulmonale Gefäßbett. Wahrscheinlich spielt das Endothelinsystem eine Rolle bei der mittel- bis langfristigen Regulation des Blutdrucks (Höhne *et al.* 2004).

1.2.5 Cortisol

Cortisol ist ein Steroidhormon, welches eine Schlüsselposition in der Stressantwort des Organismus einnimmt. Es wird aus dem Vorläufermolekül Cholesterol über mehrere Zwischenschritte in der Zona fasciculata/reticularis der Nebennierenrinde synthetisiert (siehe Review Rosol *et al.* 2001). Die Freisetzung von Cortisol wird durch das Adreno-Corticotrope Hormon (ACTH) stimuliert. Das ACTH wiederum wird aus dem Hypophysenvorderlappen unter Stimulation des Corticotropin-Releasing-Hormons (CRH), welches aus dem Hypothalamus stammt, freigesetzt. Dieses System kann als geschlossener Regelkreis betrachtet werden, wobei ACTH ein negatives Feedback auf die CRH-Freisetzung, und Cortisol ein negatives Feedback auf die ACTH-Freisetzung ausübt. Verschiedene Arten von Stress führen zu einer Aktivierung dieses Systems und damit zu einem Anstieg des Cortisolspiegels im Blutplasma. Als Stressfaktoren können z.B. Störungen der Homöostase betrachtet werden, wie sie u.a. bei operativem Stress (Schmerz, Blutverlust, Hypothermie, Gewebsschädigung) vorkommen.

Cortisol vermittelt seine Wirkungen über intrazelluläre Rezeptoren, die in allen kernhaltigen Zellen vorhanden sind (Buckbinder und Robinson 2002). Cortisol wirkt als kataboles Hormon, um dem Körper Energiequellen in Stresssituationen zu eröffnen. So steigert es die Gluconeogenese, die Proteolyse, erhöht die Empfindlichkeit des Fettgewebes

für den Einfluss lipolytischer Hormone (Wachstumshormon und Katecholamine) und hat außerdem eine starke anti-inflammatorische Wirkung.

1.3 Allgemeinanästhesie

1.3.1 Aufgaben und Wirkung der Allgemeinanästhesie

Die Allgemeinanästhesie umfasst drei Komponenten: Ausschaltung des Bewusstseins, Analgesie und Muskelrelaxation. Zur allgemeinen Bewusstseinsausschaltung stehen verschiedene Arten von volatilen bzw. intravenösen Anästhetika zur Verfügung. Da insbesondere alle intravenösen Anästhetika kaum analgetische Wirkung besitzen, werden zur Schmerzausschaltung bei der Narkoseeinleitung und intraoperativ Opioide appliziert. Bei einer Kombination von Inhalationsanästhesie mit Opioiden spricht man von einer balancierten Anästhesie. Anstelle der systemischen Gabe von Analgetika können jedoch auch regionale Anästhesieverfahren angewendet werden, bei denen Lokalanästhetika die Schmerzleitung lokal unterbrechen, wobei je nach Art des Eingriffs auf eine Allgemeinanästhesie verzichtet werden kann oder eine Allgemeinnarkose mit dem regionalen Verfahren kombiniert wird (Kombinationsnarkose). Zu den regionalen Anästhesieverfahren zählt auch die Epiduralanästhesie, die im Abschnitt *1.4 Epiduralanästhesie* (Seite 16) ausführlich beschrieben wird. Der Auswahl des jeweils zu verwendenden Anästhesieverfahrens kommt eine große Bedeutung zu, um die peri- und intraoperative Phase für den Patienten risikoarm und möglichst schmerzfrei zu gestalten.

1.3.2 Für die Studie verwendete Pharmaka zur Allgemeinanästhesie

1.3.2.1 Narkoseeinleitung

Die zur Einleitung der Narkose in unserem kontrollierten Studiendesign verwendeten Pharmaka waren Thiopental, Fentanyl und Cis-Atracurium bzw. Succinylcholin.

Thiopental gehört zur Substanzklasse der Barbiturate und ist bereits seit 1934 in der Anästhesie gebräuchlich. Es ist aufgrund seiner vielen positiven Eigenschaften (kaum Injektionsschmerz, kaum Exzitationserscheinungen, keine stimmungsverändernden Effekte) eines der am häufigsten eingesetzten Induktionsmittel (siehe Review Hempel 1994). Thiopental wirkt kreislaufdepressiv durch eine negativ inotrope Wirkung und der damit

verbundenen Verringerung des Herzminutenvolumens (u.a. Mather *et al.* 2004). Der periphere Widerstand wird dagegen kaum beeinflusst (Tassani *et al.* 1997).

Fentanyl ist ein synthetisches Opioid, welches 1960 entwickelt wurde, um eine Alternative zu dem bis dahin gebräuchlichen Morphin zu finden. Es hat eine 80-100 mal stärkere analgetische Potenz als Morphin (siehe Review Inturrisi 2002). Fentanyl ist ein reiner μ -Rezeptor Agonist und wirkt analgetisch und sedierend. Die negativen Auswirkungen auf die Kreislaufstabilität sind, verglichen mit denen des Morphins, welches über Histaminfreisetzung und Vasodilatation gelegentlich schwere Hypotensionen erzeugen kann (Roscow *et al.* 1982), gering ausgeprägt. Bei schneller intravenöser Injektion kann jedoch auch Fentanyl eine Bradykardie und Hypotension auslösen, die im Gegensatz zum Morphin nicht auf Histaminfreisetzung, sondern auf einer vagalen Stimulation beruht (Rosow *et al.* 1984).

Das zu den neueren Muskelrelaxantien gehörende **Cis-Atracurium** zählt zur Gruppe der nicht-depolarisierenden Muskelrelaxantien. Es ist ein mittellang wirksames Muskelrelaxanz mit einer Anschlagzeit von ca. 5 min. Die klinische Wirkungsdauer liegt bei 33-45 Minuten nach einmaliger Gabe von 0,1 mg/kg Cis-Atracurium (Belmont *et al.* 1995, Bluestein *et al.* 1996). Im Gegensatz zum Atracurium, welches über Histaminfreisetzung gelegentlich zu schweren Kreislaufzusammenbrüchen führte, hat Cis-Atracurium so gut wie keine Auswirkungen auf die Hämodynamik (siehe Review Mellinghoff und Diefenbach 1997).

Das bei Notwendigkeit einer Blitzintubation verwendete **Succinylcholin** gehört zu den depolarisierenden Muskelrelaxantien und unterscheidet sich grundsätzlich von den kompetitiv blockierenden Muskelrelaxantien durch seinen Wirkmechanismus und seine äußerst kurze Anschlagzeit (ca. 60 Sekunden). Die Wirkdauer von Succinylcholin ist sehr kurz (ca. 10 min), da es durch die Pseudocholinesterase schnell abgebaut wird. Das Spektrum der unerwünschten Wirkungen von Succinylcholin ist breit. Die kreislaufrelevanten Nebenwirkungen umfassen Bradykardie (in sehr seltenen Fällen sogar Asystolie) und Hypotonie, aber auch Tachykardie und Hypertonie, abhängig von der vegetativen „Gestimmtheit“ des Patienten (siehe Review Fisher 1999). Weiterhin können eine Rigidität der Kaumuskulatur und Hyperkaliämie auftreten. Eine schwere, aber äußerst seltene Nebenwirkung ist die Maligne Hyperthermie. Da es auf Grund der Wirkungsweise des Succinylcholins vor der Muskelrelaxation zu kurzzeitigem Anspannen (Faszikulationen) der Muskulatur kommt, klagen die Patienten häufig nach der Narkose über ausgeprägte Myalgien. Diesen Effekt kann man durch Applikation einer niedrigen Dosis eines nicht-depolarisierenden Muskelrelaxans vor der Succinylcholingabe vermindern (Präcurarisierung).

1.3.2.2 Aufrechterhaltung der Narkose

Die Narkose wurde in der vorliegenden Untersuchung mit dem volatilen Anästhetikum Isofluran aufrechterhalten. Isofluran ist ein halogenierter Methylethyl-Ether und liegt bei Raumtemperatur in flüssiger Form vor. Es wird in einem speziellen Verdampfer vernebelt und über die Frischgaszufuhr der Einatemluft des Patienten beigemischt. In 100% O₂ liegt sein MAC-Wert bei 1,2% (MAC = minimale alveoläre Konzentration des Anästhetikums, bei der 50% der Patienten auf eine Hautinzision keine Reaktion mehr zeigen). Sein Blut/Gas-Löslichkeitskoeffizient ist mit 1,4 gegenüber den moderneren Anästhetika Desfluran (Löslichkeitskoeffizient 0,42) und Sevofluran (Löslichkeitskoeffizient 0,69) relativ hoch, wodurch Isofluran nicht so schnell an- und abflutet und damit nicht so gut steuerbar ist wie diese beiden Narkosegase (Loscar und Conzen 2004, siehe hierzu auch *Tabelle 1*, Seite 16).

Die hämodynamischen Effekte von Isofluran beruhen vornehmlich auf dessen vasodilatatorischer Wirkung. Infolge einer Reduktion des Sympathikotonus kommt es zu einer Vasodilatation sowohl im arteriellen als auch im venösen Gefäßsystem. Durch Dilatation der Arteriolen kommt es zu einer Verminderung des peripheren Widerstandes (kardiale Nachlast) und durch Weitstellung der venösen Kapazitätsgefäße zu einer Verminderung des venösen Rückstroms zum Herzen mit konsekutiv vermindertem rechtsventrikulären Füllungsdruck (kardiale Vorlast). Das Resultat ist regelhaft ein geringgradiger Abfall des Blutdrucks. Das Herzminutenvolumen wird hingegen durch einen kompensatorischen Anstieg der Herzfrequenz weitgehend aufrecht erhalten. Der kardiodepressive Effekt von Isofluran ist geringer ausgeprägt als z.B. beim Halothan. Trotzdem führt Isofluran auch zu einem Abfall des Schlagvolumens (Stevens *et al.* 1971). Weiterhin scheint Isofluran, wie alle volatilen Anästhetika, dosisabhängig eine Abschwächung des Baroreflex-Mechanismus zu bewirken, auch wenn dieser Effekt schwächer ausgeprägt ist als beim Halothan und Enfluran (Kotrly *et al.* 1984). Die Blutdruckregulation unter Narkosebedingungen wird im Abschnitt *1.5.5 Blutdruckregulation unter Kombinationsanästhesie* (Seite 22) genauer betrachtet.

Tabelle 1: Kurzer Vergleich der volatilen Anästhetika Isofluran, Sevofluran und Desfluran (MAP = mittlerer arterieller Blutdruck, HF = Herzfrequenz, pGW = peripherer Gefäßwiderstand, SV = Schlagvolumen)

	Isofluran	Sevofluran	Desfluran
klin. Einführung	1981	1990	1992
MAC (in 100% O₂)	1,2 %	2,0 %	6,0 %
Löslichkeitskoeff. Blut/Gas	1,4	0,69	0,42
Löslichkeitskoeff. Gehirn/Blut	1,6	1,7	1,3
Auswirkung auf Herz-Kreislaufsystem	MAP: mäßiger Abfall HF: mäßiger Anstieg pGW: stark reduziert SV: geringer Abfall	MAP: mäßiger Abfall HF: geringer Anstieg pGW: mäßig reduziert SV: geringer Abfall	MAP: mäßiger Abfall HF: mäßiger Anstieg pGW: stark reduziert SV: geringer Abfall

1.4 Epiduralanästhesie

1.4.1 Allgemeines

Die Begriffe Epiduralanästhesie, Periduralanästhesie und Extraduralanästhesie werden synonym gebraucht und bezeichnen ein rückenmarknahes Anästhesieverfahren, bei dem anästhetisch oder analgetisch wirkende Medikamente in den Raum eingebracht werden, der den Duralsack umschließt (nach Wagner 2001). Dieser Raum wird als Epi- bzw. Periduralraum bezeichnet und liegt unmittelbar der Dura mater des Rückenmarks an (siehe *Abbildung 2*). Er enthält Fett- und Bindegewebe, Blut- und Lymphgefäße, sowie die vom Rückenmark zu den Foramina intervertebralia verlaufenden Spinalnerven, wobei der Anteil dieser Komponenten erheblich variieren kann.

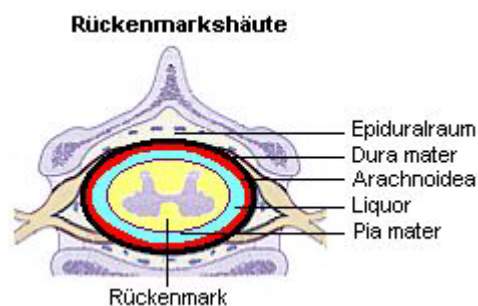


Abbildung 2: Rückenmarkshäute und Epiduralraum

Die in den Epiduralraum eingebrachten Medikamente wirken an den paravertebralen Spinalnerven, Spinalganglien, den dorsalen und ventralen Spinalnervenwurzeln sowie am Rückenmark.

1.4.2 Thorakale vs. Lumbale Epiduralanästhesie

Die Epiduralanästhesie wird in die cervikale (wird hier nicht weiter besprochen), thorakale (TEA) und lumbale (LEA) Epiduralanästhesie unterteilt. Diese unterscheiden sich sowohl hinsichtlich der Ausbreitung der Anästhesie als auch in ihrer spezifischen Wirkung auf die Organsysteme. Von einer TEA spricht man bei einer Punktion oberhalb von L2. Die Entscheidung, ob eine TEA oder eine LEA durchgeführt werden soll, richtet sich nach der Art des Eingriffs. Für Thorax- oder Oberbaucheingriffe, die eine Ausbreitung der sensorischen Blockade bis in die oberen thorakalen Segmente erfordern, ist es empfehlenswert, den Katheter im thorakalen Epiduralraum zu platzieren, damit die Beine von der Blockade möglichst wenig betroffen werden (geringeres Volumen des Lokalanästhetikums nötig). Optimal ist eine möglichst geringe Ausdehnung der epiduralen Anästhesie (um Volumenverschiebungen durch sympathikolytisch bedingte Vasodilatation möglichst gering zu halten), wobei das Zentrum des Blocks in Höhe des chirurgischen OP-Gebietes liegen sollte. Zur Orientierung soll folgende Übersicht (*Tabelle 2*) dienen, die am Campus Virchow Klinikum als Richtlinie verwendet wird.

Tabelle 2: Punktionshöhe und erforderliche Analgesieausbreitung je nach Eingriff (Richtlinie Charité – CVK)

Eingriff	Punktionshöhe	erforderliche Analgesieausbreitung
thorakoabdominale Ösophagusresektion, thorakales Aortenaneurysma	Th 5 – Th 7	Th 2 – Th 10
Gastrektomie, Leberlebendspende	Th 8 – Th 10	Th 6 – Th 12
Whipple-Op, PPPD	Th 8 – Th 10	Th 6 – Th 12
Hemicolektomie, Dünndarmresektionen	Th 10 – Th 12	Th 8 – L 2
Rectumresektion	Th 10 – L1	Th 11 – L 2

Die Epiduralanästhesie führt zu einer präganglionären Sympathikus-Blockade in den anästhesierten Arealen. Eine TEA kann eine Sympathikolyse des Splanchnikus-Gebietes bewirken und gegebenenfalls bei sehr hoher Blockade (Nn. Accelerantes, Th 1-5) die sympathische Innervation des Herzens kompromittieren, was z.B. bei Patienten mit vorbestehender KHK unter Umständen sogar von Vorteil sein kann, da durch die Sympathikusblockade der myokardiale Sauerstoffverbrauch und das Risiko einer myokardialen Ischämie gesenkt werden können (Blomberg und Emanuelsson 1989). Auch sympathische Fasern (Th6 – L2), die die Nebenniere zur Freisetzung von Adrenalin stimulieren (Bonica 1968), können durch eine TEA beeinträchtigt werden. Darüberhinaus wird auch die Freisetzung von Renin inhibiert, was auf eine Beeinträchtigung des renalen Sympathikus (Th10 – L2) deutet (Hopf *et al.* 1992). Die lege artis durchgeführte LEA hingegen führt zu einer sympathischen Blockade der unteren Körperhälfte, insbesondere der Beine, während die Sympathikus-Aktivität im Splanchnikus-Gebiet und oberen thorakalen Segmenten reflektorisch zunimmt (Hopf *et al.* 1990).

1.4.3 Pharmaka für die Epiduralanästhesie

Für eine Epiduralanästhesie lassen sich alle gebräuchlichen Lokalanästhetika verwenden, am günstigsten für die perioperative Analgesie ist jedoch der Einsatz der langwirksamen lipophilen Substanzen Bupivacain und Ropivacain.

Ropivacain ist ein Lokalanästhetikum vom Amid-Typ und seit 1996 im klinischen Gebrauch. Gegenüber dem schon seit 1963 verwendeten Bupivacain bietet Ropivacain einige Vorteile, wodurch es für die epidurale Anästhesie besonders geeignet ist (Whiteside und Wildsmith 2001). Durch seine geringere Lipidlöslichkeit führt Ropivacain bei gleicher sensibler Blockade zu weniger starken motorischen Ausfällen (Scott *et al.* 1995). Die Anwendung von Ropivacain soll sicherer sein, da es bei versehentlicher intravasaler Injektion nicht so stark kardiotoxisch wirkt wie Bupivacain (Scott *et al.* 1989, Graf *et al.* 2002). Darüberhinaus wurde gezeigt, dass Ropivacain im Gegensatz zu Bupivacain in niedriger Konzentration eine leichte vasokonstriktorische Wirkung besitzt (Cederholm *et al.* 1994).

Um eine bessere Analgesie erzielen zu können, wird häufig das Lokalanästhetikum mit einem epidural applizierten Opioid kombiniert. In Deutschland sind Sufentanil und Morphin zur epiduralen Anwendung zugelassen. Der Vorteil liegt in der synergistischen Wirkung des Lokalanästhetikums und des Opioids. Dadurch können die Dosen der Einzelsubstanzen reduziert und das Auftreten substanzspezifischer Nebenwirkungen verringert werden.

1.4.4 Einfluß der Epiduralanästhesie auf Hämodynamik und Hormone

Wie bereits im Abschnitt *1.4.2 Thorakale vs. Lumbale Epiduralanästhesie* (Seite 17) beschrieben wurde, führt eine Epiduralanästhesie zu einer präganglionären Sympathikusblockade in den anästhesierten Arealen. Dadurch wird zum einen die Blutdruckregulation, zum anderen aber auch die Freisetzung von Hormonen beeinflusst.

Das sympathische Nervensystem spielt normalerweise eine wichtige Rolle bei der Aufrechterhaltung des Blutdrucks (Gavras *et al.* 1982). Eine Blockade des Sympathikus bewirkt einen verminderten Gefäßtonus und eine Vasodilatation, was zu einem Abfall des Blutdrucks führen kann. Trotzdem verursacht eine thorakale Epiduralanästhesie keine starken Blutdruckabfälle bei kardiovaskulär gesunden, nichtschwangeren Patienten ohne Volumendefizit (Holte *et al.* 2004). Nach Blockade des Sympathikus müssen demnach andere Regler den Blutdruck aufrecht erhalten. Hierfür kommen das RAAS, das Vasopressin und eventuell das Endothelin-System in Betracht.

1.5 Kombinationsanästhesie

1.5.1 Definition und Allgemeines

Unter Kombinationsanästhesie verstehen wir im Folgenden die Kombination einer nach Ausbreitung und Wirkung suffizienten (thorakalen) Epiduralanästhesie mit einer Allgemeinanästhesie. Eine isolierte postoperative Benutzung des Epiduralkatheters zur Schmerzbekämpfung ist davon abzugrenzen (nach Bleyl und Albrecht 2001).

Bei der Kombinationsanästhesie wird die Analgesie durch die Epiduralanästhesie gewährleistet (durch Ausschaltung nozizeptiver Afferenzen zum Rückenmark). Darüberhinaus werden durch die Benutzung von Lokalanästhetika sympathische Efferenzen blockiert. Die Allgemeinanästhesie ermöglicht eine Muskelrelaxierung und maschinelle Beatmung des Patienten, das Bewusstsein wird ausgeschaltet und über den N. phrenicus bzw. N. vagus geleitete nicht blockierte Reize, werden durch das volatile Anästhetikum gedämpft.

1.5.2 Indikationen zur Kombinationsanästhesie

Indikationen für eine Kombinationsanästhesie mit einer TEA sind ausgedehnte Oberbaucheingriffe wie z.B. Gastrektomie und Pankreasresektion, Zweihöhlen-Eingriffe, herzchirurgische Eingriffe, große Eingriffe im Mittel- oder Unterbauch wie z.B. Dünn- und

Dickdarmresektion bzw. Rektumresektion, sowie gynäkologische Eingriffe. Indikationen für eine LEA sind die Gefäßchirurgie der Becken- und Beingefäße, urologische, gynäkologische und orthopädische Eingriffe der unteren Extremitäten.

1.5.3 Kontraindikationen und Gefahren

Als Kontraindikationen für die Durchführung einer Kombinationsanästhesie gelten alle Kontraindikationen für die Anlage eines PDK. Hierzu gehören neben der Ablehnung durch den Patienten lokale Infektionen an der Punktionsstelle, schwere systemische Infektionen und Sepsis, Unverträglichkeit von Lokalanästhetika, Störungen der Hämostase bzw. Medikation mit Antikoagulanzen (absolute Kontraindikationen), degenerative Rückenmarkerkrankungen, Polyneuropathien und Multiple Sklerose (relative Kontraindikationen).

Die Risiken bei der Durchführung einer Periduralanästhesie sind zum einen eine versehentliche Duraperforation, die, wenn sie unerkannt bleibt, zu einer hohen bzw. totalen Spinalanästhesie führen kann, sowie eine Verletzung des Rückenmarks (bei Durchführung einer thorakalen PDA) bzw. von Spinalnerven (bei lumbaler PDA). Als Ursache für neurologische Defizite nach Durchführung einer PDA stehen epidurale Hämatome an erster Stelle. Daher ist sowohl vor Anlage des Periduralkatheters als auch vor dessen Entfernung eine Kontrolle der Blutgerinnung ratsam. Ein weiteres Risiko ist eine Infektion der Punktionsstelle. Durch Ausleiten des Katheters einige Zentimeter neben der Punktionsstelle (Untertunnelung) kann dieses Risiko jedoch verringert werden.

In *Tabelle 3* (Seite 20) sind die Indikationen und Kontraindikationen noch einmal zusammengefasst.

Tabelle 3: Indikationen und Kontraindikationen für eine Kombinationsanästhesie

	Indikationen	Kontraindikationen
Thorakale PDA	Herzchirurgie; große Eingriffe im Ober-, Mittel- und Unterbauch; ausgedehnte gynäkologische Eingriffe	<ul style="list-style-type: none"> - Ablehnung durch Patient/in - Gerinnungsstörungen - Infektionen an der Punktionsstelle - Allergie gegen Lokalanästhetika - degenerative Erkrankungen der Wirbelsäule oder des Rückenmarks
Lumbale PDA	Gefäßchirurgie (Becken und Beine); gynäkologische, urologische und orthopädische Eingriffe an den Beinen	

1.5.4 Vorteile der Kombinationsanästhesie

Durch die Kombination der beiden Anästhesieverfahren (Epidural- und Allgemeinanästhesie) können durch additive Effekte Anästhetika eingespart werden (Litz *et al.* 1999). Insbesondere durch den geringeren Bedarf an systemisch applizierten Opiaten können die Patienten postoperativ von einer höheren Vigilanz (Handley *et al.* 1997), einer besseren Wiederherstellung der Darmfunktion mit einem selteneren Auftreten von postoperativem Ileus, Übelkeit und Erbrechen (Holte und Kehlet 2002) sowie weniger respiratorischen Komplikationen (Scott *et al.* 2001) profitieren.

Bei kardiochirurgischen Eingriffen, die mit einer hohen postoperativen Komplikationsrate behaftet sind, wurde der kombinierten thorakalen Epidural- und Allgemeinanästhesie in einigen Studien ein positiver Effekt auf den postoperativen Verlauf bescheinigt (Liem *et al.* 1992, Scott *et al.* 2001). Die Patienten zeigten weniger kardiale und respiratorische Komplikationen, konnten früher extubiert und von der Intensivstation verlegt werden und hatten eine signifikant geringere Auftretenshäufigkeit von akutem Nierenversagen und Verwirrheitszuständen. Dies zeigten auch Yeager *et al.* (1987) für Hochrisikopatienten.

Im Gegensatz zu den vorher genannten Studien konnten Norris *et al.* (2001) keinen Vorteil für die Kombinationsanästhesie in Bezug auf die postoperative Komplikationsrate und Aufenthaltsdauer der Patienten im Krankenhaus finden. Allerdings war die Komplikationsrate bei allen untersuchten Patienten insgesamt sehr niedrig, so dass Unterschiede nicht hinreichend differenzierbar waren.

Unklar ist nach dem derzeitigen Forschungsstand, ob die Patienten durch eine Kombinationsanästhesie bereits intraoperativ im Sinne einer präemptiven Analgesie profitieren können. Das bedeutet, dass durch die vollständige Abschirmung des Patienten vor einem chirurgischen Schmerzreiz noch bevor dieser eintritt, die Ausbildung eines „Schmerzgedächtnisses“ vermieden werden kann. Moiniche *et al.* (2002) konnte in seiner Literaturrecherche keinen eindeutigen Vorteil für die intraoperative epidurale Anästhesie finden. Außerdem wird befürchtet, dass eine Kombinationsanästhesie vermehrt zu intraoperativen Blutdruckabfällen führt und einen erhöhten Bedarf an Flüssigkeit bzw. Vasopressoren erfordert (siehe 1.5.5 Blutdruckregulation unter Kombinationsanästhesie, Seite 22). Studien, in denen das intraoperative Blutdruckverhalten sowie der Einfluß auf Blutdruck-Regulationssysteme bzw. die intraoperative Stressantwort bei Kombinationsanästhesie untersucht wurden, liefern bisher nur unzureichende oder widersprüchliche Daten (Liem *et al.* 1992, Davies *et al.* 1993, Harukuni *et al.* 1995, Kouraklis *et al.* 2000, Borghi *et al.* 2002).

Zusammenfassend bestehen bislang also noch Unklarheiten über den tatsächlichen Vorteil der intraoperativen PDK-Nutzung und es wird befürchtet, dass diese für den Patienten eventuell sogar nachteilig bezüglich der Kreislaufstabilität sein könnte, insbesondere bei akuten Volumenverlusten.

1.5.5 Blutdruckregulation unter Kombinationsanästhesie

Die Aufrechterhaltung des Blutdrucks unterliegt komplexen Regulationsvorgängen, an denen nervale, hormonelle und physikalische Faktoren beteiligt sind. Drei Systemen wird dabei eine entscheidende Rolle zugeschrieben: dem sympathischen Nervensystem, dem Renin-Angiotensin-Aldosteron-System und dem Vasopressin-System. Hierbei scheint es eine Hierarchie zu geben, welche Bedeutung jedes dieser Systeme erlangt, wenn ein anderes beeinträchtigt wird.

Das sympathische Nervensystem hat von den drei genannten Systemen das größte Potential zur Kreislaufregulation und ist unter normalen Ruhebedingungen an der Aufrechterhaltung des Blutdrucks maßgeblich beteiligt. Trotzdem rief eine Blockade des sympathischen Nervensystems (mit Hilfe von Hexamethonium) keinen nennenswerten Blutdruckabfall bei wachen Hunden hervor (Brand *et al.* 1988). Nach Applikation eines ACE-Hemmers bzw. Vasopressin- V_1 -Rezeptor-Antagonisten kam es dagegen unter Blockade des Sympathikus zu einem Blutdruckabfall, der in der ACE-Hemmer Gruppe deutlich ausgeprägter war als in der V_1 -Rezeptor-Antagonist Gruppe. Der hypotensive Effekt des V_1 -Rezeptor-Antagonisten wurde jedoch deutlich verstärkt, wenn die Hunde dehydriert waren. Brand *et al.* (1988) schlussfolgerten daraus, dass das RAAS und das Vasopressin-System gemeinsam den Blutdruck nach Blockade des sympathischen Nervensystems aufrecht erhalten können, jedoch eines dieser Systeme alleine dazu nicht in der Lage sei. Peters *et al.* (1990) konnten dem Vasopressin-System eine wichtige Rolle für die Aufrechterhaltung des Blutdrucks nach Ausschaltung des Sympathikus mit Hilfe einer epiduralen Anästhesie bei Hunden zuweisen. Es kam zu einer schweren Hypotension nach Gabe eines V_1 -Rezeptor-Antagonisten. Auch beim Menschen gibt es eine ähnliche Hierarchie, wobei allerdings sowohl das RAAS als auch das Vasopressin-System alleine den Blutdruck nach Sympathikolyse mit Hilfe einer Epiduralanästhesie aufrechterhalten können (Carp *et al.* 1994).

Der Blutdruck ist ein sensibler, leicht messbarer Parameter, dem im Verlauf einer Narkose deshalb besondere Aufmerksamkeit geschenkt wird. Wie bereits erläutert, kann sowohl eine Allgemeinanästhesie als auch eine Epiduralanästhesie alleine die Kreislaufregulation

beeinträchtigen. Eine Kombinationsanästhesie stellt demnach eine noch größere Herausforderung an das hämodynamische Regulationssystem dar. Nur eine prospektive Studie liegt bislang vor, die das Auftreten von Hypotensionen unter Kombinationsanästhesie untersuchte (Borghi *et al.* 2002). In dieser Studie kam es bei Patienten, die sich einer Hüftgelenksoperation unterzogen, unter Kombinationsanästhesie häufiger zu klinisch relevanten Hypotensionen, verglichen mit einer alleinigen Allgemein- oder Epiduralanästhesie. Borghi hypothesierte, dass die hämodynamischen Effekte, hervorgerufen durch eine Allgemein- bzw. Epiduralanästhesie, bei Kombination der beiden Verfahren additiv sind. In dieser Studie wurde jedoch eine LEA durchgeführt, welche durch Vasodilatation in den unteren Extremitäten bekanntermaßen eher Hypotensionen hervorrufen kann als eine TEA. Daher bleibt die Frage offen, ob es auch bei einer Kombinationsanästhesie unter Verwendung einer TEA zu häufigeren, relevanten Hypotensionen kommt. Da in anderen Arbeiten keine Hormonanalysen durchgeführt wurden, ist unklar, welche Regulatoren unter Kombinationsanästhesie an der Aufrechterhaltung des Blutdrucks beteiligt sind bzw. inwieweit sie beeinträchtigt werden. Diese Fragen sollen in der vorliegenden Arbeit untersucht werden.

1.6 Ziele und Fragestellungen der vorliegenden Studie

In der vorliegenden Studie soll der Einfluss der Kombinationsanästhesie auf die hämodynamische und hormonelle Regulation bei großen abdominalchirurgischen Eingriffen untersucht werden.

Insbesondere sollen dabei folgende Fragen beantwortet werden:

1. Ist die Blutdruckstabilität der Patienten durch den intraoperativen Einsatz des thorakalen Periduralkatheters im Rahmen einer Allgemeinanästhesie bei abdominalchirurgischen Eingriffen beeinträchtigt?
2. Haben diese Patienten einen erhöhten Flüssigkeitsbedarf und/oder müssen mehr Vasopressoren zur Therapie von Blutdruckabfällen eingesetzt werden?
3. Ist die vasoaktive hormonelle Gegenregulation bei einer Kombinationsanästhesie beeinträchtigt und gibt es eine unterschiedliche Stressantwort auf den chirurgischen Reiz?
4. Ist die Urinproduktion unter Kombinationsanästhesie stärker reduziert als unter balancierter Allgemeinanästhesie?

2 Patienten und Methoden

Die vorliegende prospektive, randomisierte, einfach blinde Studie wurde an Patienten durchgeführt, die sich im Zeitraum von November 2002 bis Juli 2003 in der Charité, Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow Klinikum einem geplanten chirurgischen Eingriff unterzogen, für den sie zur postoperativen Analgesie einen Periduralkatheter erhielten. Hierbei handelte es sich ausschliesslich um abdominalchirurgische Operationen. Die Eingriffe sind in *Tabelle 4* zusammengestellt. Die mittlere Dauer der Eingriffe betrug 250 ± 23 Minuten in der Kombinationsanästhesie-Gruppe und 235 ± 23 Minuten in der Kontrollgruppe.

Tabelle 4: Verteilung der untersuchten Eingriffe

Eingriff	Kombinationsanästhesie	Kontrolle
Pancreasresektion (Whipple/PPPD)	5	12
Gastrektomie/Magenteilresektion	6	3
Rektumresektion	5	4
Hemicolektomie	4	2
Sigmaresektion	1	1
Splenektomie	2	0
Sonstige	2	2

Die Patienten wurden über die Studie mündlich und schriftlich aufgeklärt und ihre Einwilligung schriftlich auf einem Vordruck eingeholt (siehe Seiten 84 und 86).

Die Studie wurde von der Ethikkommission der Charité, Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow Klinikum mit Beschluss vom 19.9.2002 genehmigt (Antragsnummer 139/2002). Eine Kopie der Genehmigung befindet sich im Anhang (Seite 83).

2.1 Patientenauswahl

In die Untersuchung wurden insgesamt 55 Patienten (ASA I und II) eingeschlossen, von denen 6 ausgeschlossen werden mussten (4 auf Grund von technischen Schwierigkeiten bei der Anlage des Periduralkatheters, ein Patient wegen einer vermutlichen Fehllage des PDK und ein Patient auf Grund einer schweren Protokollverletzung – Gabe von Dopamin anstelle

von Noradrenalin). Insgesamt konnten die Daten von 49 Patienten für die Auswertung herangezogen werden. Bei zwei Patienten konnte die erste Blutabnahme aufgrund schwieriger Punktionsverhältnisse erst nach der Narkoseeinleitung erfolgen. Daher wurden die gemessenen Werte der ersten Blutabnahme bei diesen Patienten nicht berücksichtigt. Bei einem Patienten wurde der PDK entgegen dem Studienprotokoll bereits vor Narkoseeinleitung „hochgespritzt“. Daher blieben sämtliche Messwerte dieses Patienten, die bis zum Abnahmezeitpunkt 2 (vor „Hochspritzen“ des PDK) erhoben wurden, unberücksichtigt (siehe *Abbildung 3*, Seite 26).

Die Patienten wurden in zwei Gruppen eingeteilt: Gruppe 1, bestehend aus 25 Patienten, die eine Kombinationsnarkose mit intraoperativer Benutzung des PDK zur Analgesie erhielten, und Gruppe 2, bestehend aus 24 Patienten, die als Kontrollgruppe eine Allgemeinnarkose mit Verwendung eines intravenösen Opioids (Fentanyl) zur Analgesie ohne intraoperative Benutzung des PDK erhielten.

Die Gruppen unterschieden sich nicht bezüglich Geschlechtsverteilung, Alter, Größe und Gewicht (siehe *Tabelle 5*).

Tabelle 5: Biometrische Daten der untersuchten Patienten, Mittelwerte \pm SEM (t-Test für unabhängige Stichproben, $p < 0,05$)

	Kombinationsanästhesie	Kontrolle
Anzahl	25 (10 Frauen, 15 Männer)	24 (7 Frauen, 17 Männer)
Alter	34-77 Jahre 55,1 \pm 2,5 Jahre	29-80 Jahre 58,2 \pm 2,8 Jahre
Größe	170,8 \pm 1,5 cm	171,5 \pm 1,6 cm
Gewicht	69,5 \pm 2,8 kg	71,1 \pm 2,6 kg

Die Patienten wurden am Tag vor der Operation von einem in die Studie involvierten Anästhesisten untersucht und, unter Berücksichtigung der Ein- und Ausschlusskriterien, für die Studie vorgesehen und entsprechend aufgeklärt. Eingeschlossen wurden alle Patienten, die einem großen bauchchirurgischen/tumorchirurgischen Eingriff (ausgenommen Ösophagusresektionen) unterzogen werden mussten, für den sie routinemässig einen Periduralkatheter zur postoperativen Schmerztherapie bekommen sollten. Als Ausschlusskriterien für die Studie galten:

1. Kontraindikationen für einen PDK (siehe Abschnitt *1.5.3 Kontraindikationen und Gefahren*, Seite 20)
2. eine präoperative kardiovaskulär wirksame oder immunsuppressive Therapie

3. eine kardiale oder renale Funktionseinschränkung
4. ein Body Mass Index über 30

berechnet nach $BMI = \text{Körpergewicht [kg]} / (\text{Körpergröße [m]})^2$

2.2 Studienprotokoll und perioperatives Management

Alle Patienten erhielten am Operationstag eine Stunde vor dem Eingriff eine orale Prämedikation mit 7,5 mg Midazolam (Dormicum[®], Hoffman-La Roche AG, Grenzach-Wyhlen, Deutschland). Im Operationstrakt wurden die Patienten mit Hilfe einer Blockrandomisierung durch einen studienunabhängigen Arzt einer der beiden Gruppen zugelost (Kombinationsanästhesie oder Kontrolle). In *Abbildung 3* ist das Studienprotokoll im zeitlichen Ablauf schematisch dargestellt.

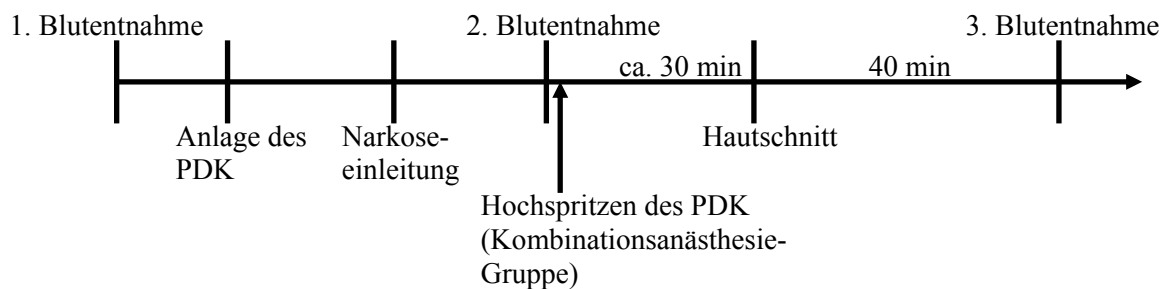


Abbildung 3: Studienprotokoll (zeitlicher Ablauf)

Im Einleitungsraum der Anästhesie wurden alle Patienten zunächst an einen Überwachungsmonitor (Agilent, Böblingen, Deutschland) angeschlossen, über den ein EKG abgeleitet, sowie die periphere pulsoxymetrische Sauerstoffsättigung und der Blutdruck gemessen wurden. Ein periphervenöser Zugang wurde gelegt und darüber 26 ml Blut für die Hormonanalyse, zur Bestimmung der Osmolalität, Hämoglobinkonzentration sowie der Natrium- und Kaliumkonzentration entnommen (Abnahmezeitpunkt 1, siehe *Tabelle 8*, Seite 30). Eine Blutgasanalyse erfolgte zu diesem Zeitpunkt nicht, da im periphervenösen Blut gemessene Blutgaswerte nicht verwertbar sind.

Anschließend erhielten die Patienten eine definierte Flüssigkeitsmenge (Vollelektrolytlösung E153, Berlin-Chemie AG, Berlin, Deutschland, ca. 10 ml/kg über 15 min), um das präoperative Flüssigkeitsdefizit auszugleichen. Die Zusammensetzung der Elektrolytlösung ist in *Tabelle 6* (Seite 27) aufgeführt. Die Infusion wurde nach dem initialen

Bolus kontinuierlich mit $10 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ fortgesetzt. Nachdem die initiale Flüssigkeitsmenge infundiert war, wurde der Periduralkatheter unter sterilen Bedingungen in der jeweils notwendigen Höhe (Th7/8 – Th12/L1) platziert.

Tabelle 6: Elektrolytzusammensetzung der Infusionslösung E153

Na^+	140,0 mmol/l
K^+	5,0 mmol/l
Ca^{2+}	2,5 mmol/l
Mg^{2+}	1,5 mmol/l
Cl^-	103,0 mmol/l
CH_3COO^-	50,0 mmol/l

Hierfür musste sich der Patient aufsetzen und eine nach vorn gebeugte Haltung einnehmen. Nach Durchführung der Hautdesinfektion wurde im Bereich des vorgesehenen Punktionsortes eine Lokalanästhesie mit 3-5 ml Lidocain 1% gesetzt. Anschließend wurde eine 16G Tuohy-Nadel mit aufgesetzter NaCl 0,9% gefüllter Spritze zwischen den Dornfortsätzen zweier Wirbel langsam vorgeschoben. Die zwischen den Wirbeln verlaufenden Ligamenta interspinalia setzen der Kochsalzinjektion einen gewissen Widerstand entgegen, der beim Erreichen des Ligamentum flavum sehr stark wird und beim Durchstoßen desselben plötzlich nachlässt. Diese Methode zur Identifikation des Epiduralraums wird als Widerstandsverlustmethode („Loss of resistance“) bezeichnet. Der Katheter wird durch die Punktionsnadel vorgeschoben und die Nadel anschließend über den Katheter zurückgezogen. Die korrekte Lage des Katheters wurde mit Hilfe eines Aspirationsversuches (keine Aspiration von Blut oder Liquor) und einer Testdosis von 3 ml Bupivacain 0,5% (Bupivacain RPR[®], DeltaSelect GmbH, Dreieich, Deutschland), zum Ausschluss einer Spinalanästhesie, überprüft. Abschließend wurde der Katheter 2-3 cm unter der Haut untertunnelt und mit sterilen Pflasterstreifen fixiert.

Nach erfolgreicher Anlage des PDK wurden die Patienten an das Neuromonitoring (BIS) angeschlossen. Bereits im Wachzustand wurde mit der Überwachung des BIS begonnen. Der BIS (Bispectral Index) ist ein seit 1996 von der Food and Drug Administration zugelassenes Verfahren zur Überwachung der Narkosetiefe (Johansen und Sebel 2000). Mit Hilfe einer an der Stirn angebrachten speziellen Elektrode (Aspect Medical Systems, Natick, USA, siehe *Abbildung 4*, Seite 28) wird ein bearbeitetes EEG-Signal abgeleitet, welches in eine Zahl zwischen 0 und 100 transformiert wird. Ein BIS von 100 bedeutet hierbei maximale

Wachheit, während ein BIS von 0 ein isoelektrisches EEG beschreibt. Ein BIS zwischen 40 und 50 gewährleistet eine ausreichende Narkostiefe bei Isoflurannarkose (Glass *et al.* 1997).



Abbildung 4: Anbringen der BIS-Elektrode (Werbematerial der Firma Aspect Medical Systems)

Danach wurde die Narkose mit 3-5 mg/kg Thiopental (Trapanal[®], Byk Gulden, Konstanz, Deutschland), 1,5 µg/kg Fentanyl (Fentanyl Janssen[®], Janssen-Cilag, Neuss, Deutschland) und 0,1-0,2 mg/kg Cis-Atracurium (Nimbex[®], GlaxoSmithKline, München, Deutschland) bzw. bei Blitzeinleitung 1-1,5 mg/kg Succinylcholin (Pantolax[®], CuraMED Pharma, Karlsruhe, Deutschland) nach Präcurarisierung mit 0,5 – 1 mg Cis-Atracurium eingeleitet. Ein Tubus wurde in der Trachea platziert, über den die Patienten beatmet wurden. Die Basisnarkose wurde mit Isofluran (Isofluran Curamed[®], CuraMED Pharma, Karlsruhe, Deutschland) aufrecht erhalten (endexp. 0,8-1 Vol%), so dass ein BIS von 40-50 resultierte. Ein zentralvenöser Katheter, eine Magensonde und ein Blasenkatheter wurden gelegt. Die Relaxierung erfolgte in beiden Gruppen nach Bedarf mit Cis-Atracurium unter relaxometrischer Kontrolle.

Ca. 30 min vor Hautschnitt erfolgte eine weitere Blutentnahme über den ZVK, um die oben genannten Parameter sowie die zentralvenösen Blutgas- und Säure-Basen-Parameter zu bestimmen (Abnahmezeitpunkt 2, siehe *Tabelle 8*, Seite 30). Unmittelbar nach dieser Blutabnahme wurde in der Kombinationsanästhesie-Gruppe der PDK mit 6-8 ml einer Standardlösung aus einem Lokalanästhetikum und einem Opiat – 0,2% Ropivacain (Naropin[®], Astra Zeneca, Wedel, Deutschland) mit 1 µg/ml Sufentanil (Sufenta mite[®], Janssen-Cilag, Neuss, Deutschland) – „hochgespritzt“, und zum Hautschnitt eine

kontinuierliche Infusion mit derselben Standardlösung (Infusionsrate 5-6 ml/h) gestartet. Falls die Analgesie klinisch unzureichend war, wurden nochmals 6 ml der Standardlösung über den PDK nachgespritzt. Wenn danach keine ausreichende Analgesie gewährleistet war (erkennbar an klinischen Zeichen wie einem hohen Blutdruck, einer hohen Herzfrequenz, Tränenfluss etc.), wurde dem Patienten Fentanyl i.v. gegeben und er wurde aus der Studie ausgeschlossen (dies war bei einem Patienten der Fall). In der Kontrollgruppe wurde der PDK intraoperativ nicht benutzt. Zur Analgesie erhielten diese Patienten zum Schnitt 2-3 µg/kg Fentanyl und danach bei Bedarf Nachinjektionen des gleichen Opiats. Erst bei Peritonealverschluss wurde der PDK mit 8 ml der oben genannten Standardlösung „hochgespritzt“. Das Regime zur Analgesie ist in *Tabelle 7* (Seite 29) noch einmal zusammengefasst.

Tabelle 7: Studienprotokoll – Analgesie

	Kombinationsanästhesie	Kontrolle
ca. 30 min vor Hautschnitt	Hochspritzen des PDK mit 6-8 ml 0,2% Naropin + 0,1 µg/ml Sufentanil (Standardlösung)	PDK wird nicht hochgespritzt
kurz vor Hautschnitt	Beginn der kontinuierlichen Infusion der Standardlösung über PDK mit 6 ml/h	Gabe von Fentanyl i.v.
intraoperativ	Bei unzureichender Analgesie Gabe eines Wiederholungsbolus von 6 ml über PDK, wenn Analgesie trotzdem unzureichend Gabe von Fentanyl i.v. und Ausschluss aus der Studie	Gabe von Fentanyl i.v. bei Bedarf
bei Peritonealverschluss	Fortführen der intraoperativ begonnenen Periduralanästhesie (Infusionsrate 6 ml/h)	Hochspritzen des PDK mit 6-8 ml Standardlösung und anschließende kontinuierliche Infusion mit 6 ml/h

Während der Einleitungsphase und der gesamten Operation wurden Kreislaufparameter (Herzfrequenz, arterieller Blutdruck) sowie die periphere Sauerstoffsättigung, der „Bispectral Index“, Signalqualität des BIS und das EMG kontinuierlich mit Hilfe eines an den Monitor angeschlossenen Laptops und der Dataplore-Software (DATAN GmbH, Teltow, Deutschland) aufgezeichnet und zur späteren Auswertung der Daten auf der Festplatte gespeichert. Darüberhinaus wurden die Beatmungsparameter, die Körpertemperatur und der zentralvenöse Druck in ein Protokoll eingetragen (ab 30 min vor Schnitt alle 10 min). Ebenso wurde die Menge an verabreichter Flüssigkeit bzw. Vasopressoren protokolliert. Die Urinausscheidung wurde ab „Hochspritzen“ des PDK bzw. Äquivalenzzeit in der Kontrollgruppe (ca. 30 min vor Schnitt) bis 40 min nach Schnitt und danach weiter stündlich gemessen und darüber die Ausscheidungsrate ($\text{ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$) errechnet. Eine letzte Blutentnahme erfolgte 40 min nach

Schnitt, um alle zuvor genannten Parameter unter Operationsbedingungen zu bestimmen (Abnahmezeitpunkt 3, siehe *Tabelle 8*).

Tabelle 8: Blutabnahmen

Abnahme	Abnahmezeitpunkt	Gemessene Parameter
1	Vor PDK-Anlage	Hormonanalyse (Angiotensin II, Vasopressin, Endothelin, Katecholamine, Cortisol), Osmolalität, Hämoglobinkonzentration, Natrium- und Kaliumkonzentration
2	Vor dem Hochspritzen des PDK/äquivalente Zeit Kontrollgruppe (ca. 30 min vor Hautschnitt)	Wie Abnahme 1 + zentralvenöse BGA
3	40 min nach Hautschnitt	Wie Abnahme 2

Intraoperativ bestand ein standardisiertes Regime zur Flüssigkeitssubstitution bzw. zur Verwendung von Vasopressoren (siehe *Tabelle 9*). Bei Auftreten einer Hypotension, d.h. einem Abfall des arteriellen Mitteldruckes um mehr als 20% des Ausgangswertes (vor Anlage des PDK), wurde die Infusionsrate der Vollelektrolytlösung von $10 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ auf $15 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ erhöht. Wenn dies unzureichend war, bekam der Patient jeweils 500 ml (insgesamt max. 20 ml/kg über die gesamte OP Zeit) einer Kolloidlösung (HES 6%, Braun, Melsungen, Deutschland). Bei Bedarf wurde zusätzlich ein α/β -Sympathomimetikum (Etilefrin, Effortil®, Boehringer Ingelheim, Ingelheim am Rhein, Deutschland) in 2 mg Boli appliziert. Wenn die Hypotension damit nicht behoben werden konnte, wurde eine kontinuierliche Noradrenalininfusion (Arterenol®, Aventis Pharma, Frankfurt/Main) über einen Perfusor begonnen und die Dosis nach Bedarf titriert.

Tabelle 9: Studienprotokoll – Flüssigkeits- und Vasopressorengabe

initiale Flüssigkeitsmenge	ca. 10 ml/kg Vollelektrolytlösung (E153)
basale Infusionsrate	ca. $10 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ Vollelektrolytlösung (E153)
bei Abfall des MAP > 20 % Ausgangswert	Erhöhung der Infusionsrate auf ca. $15 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ Vollelektrolytlösung (E153)
bei weiter bestehender Hypotension	Gabe von Kolloidlösung (HES 6%) bis 20 ml/kg (über gesamte OP-Zeit) und/oder Vasopressor (Etilefrin) in 2 mg Boli
bei weiter bestehender Hypotension	Kontinuierliche Noradrenalingabe über Perfusor, Titration der Dosis nach Bedarf

2.3 Messung hämodynamischer Parameter, Sättigung, BIS, ZVD, Temperatur

Die Messung des **Blutdrucks** erfolgte nicht-invasiv oszillometrisch über eine am Oberarm des Patienten angebrachte Druckmanschette (NBP-Druckmodul des Agilent Monitors). Ein Algorithmus analysiert hierbei die Pulsationen der Arterienwand, die beim stetigen und linear abgelassenen Manschettendruck aufgenommen werden und errechnet hieraus die systolischen, mittleren und diastolischen Druckwerte (Parati *et al.* 2004).

Die **Herzfrequenz** wurde aus dem EKG-Signal (EKG-Modul des Monitors) ermittelt – errechnet aus den R-R-Intervallen der letzten 10 Sekunden.

Die Messung der **peripheren Sauerstoffsättigung** erfolgte pulsoxymetrisch (Sättigungsmodul des Monitors) an einem Finger des Patienten.

Der **Bispectral Index (BIS)** wurde mit Hilfe einer auf die Stirn des Patienten geklebten Elektrode (Aspect Medical Systems, Natick, USA) und dem BIS-Modul des Agilent Monitors gemessen.

Der **zentralvenöse Druck (ZVD)** wurde über den zentralvenösen Katheter mit Hilfe eines am Druckmodul des Monitors angeschlossenen Druckwandlers gemessen.

Die Messung der **Körpertemperatur** erfolgte über eine ösophageale Temperatursonde, die an das Temperaturmodul des Monitors angeschlossen wurde.

2.4 Blutgasanalysen, Plasmahormone, Plasmaosmolalität

Sämtliche Blutproben wurden in vorgekühlte Röhrchen gefüllt und unmittelbar nach der Abnahme in Eiswasser ins Akutlabor einer dem OP benachbarten Intensivstation gebracht. Dort wurden sie sofort in einer Kühlzentrifuge bei 4°C und 3000 U/min zentrifugiert. Das Plasma wurde abpipettiert und bis zum Ende der Operation in einem Eisschrank bei –20°C zwischengelagert. Nach Ende der Operation wurden sämtliche Plasmaproben gekühlt zur AG Experimentelle Anästhesie (Campus Virchow Klinikum) gebracht und dort bei –20°C (Angiotensin II, Vasopressin, Endothelin, Cortisol) bzw. –80°C (Adrenalin, Noradrenalin) bis zur Analyse aufbewahrt.

Die **zentralvenöse BGA** wurde direkt nach der jeweiligen Blutabnahme mit einem automatischen Blutgasanalysegerät vom Typ ABL-700 (Radiometer, Kopenhagen, Dänemark) bestimmt.

Die Plasma-Konzentration von **Angiotensin II** wurde mit Hilfe eines kompetitiven Radioimmunoassays (Euro-Diagnostica, Malmö, Schweden) bestimmt. Hierfür wurden ein

Kaninchen Anti-Angiotensin II-Antiserum und ^{125}I -markiertes Angiotensin II angewandt. Die intra- und interassay Variationen wurden vom Hersteller mit 3,0-3,3% bzw. 3,9-4,8% und die minimale Nachweisgrenze mit 2,0 pmol/l angegeben.

Für die Bestimmung der **Vasopressin-Plasmakonzentration** wurde ein Radioimmunoassay mit Doppelantikörper-Trennung nach der modifizierten Methode von Husain *et al.* (1973) mit ^{125}I -markiertem Vasopressin benutzt (Bühlmann AG, Bad Nauheim, Deutschland). Die intra- und interassay Variationen wurden vom Hersteller mit 2,6-11,2% bzw. 4,4-7,2% und die minimale Nachweisgrenze mit 0,32 pmol/l angegeben.

Die **Endothelin-Plasmakonzentration** wurde mit einem Sandwich-ELISA unter Verwendung eines polyklonalen Erstantikörpers und eines für Endothelin hochspezifischen monoklonalen Detektionsantikörpers bestimmt (Biomedica GmbH, Wien, Österreich). Die intra- und interassay Variationen wurden vom Hersteller mit 4,4-4,5% bzw. 6,9-7,6% und die minimale Nachweisgrenze mit 0,05 pmol/l angegeben.

Die Bestimmung der **Cortisol-Plasmakonzentration** erfolgte mit Hilfe eines kompetitiven Festphasen-Radioimmunoassays (Diagnostic Products Corporation, Los Angeles, USA), für den ^{125}I -markiertes Cortisol verwendet wurde. Die intra- und interassay Variationen wurden vom Hersteller mit 3,0-5,1% bzw. 4,0-6,4% und die minimale Nachweisgrenze mit 5,52 nmol/l angegeben.

Zur Bestimmung der Konzentrationen von **Adrenalin und Noradrenalin** wurde die Einisotopenderivatmethode benutzt, wobei die Katecholamine gemäß der von Weicker *et al.* (1984) beschriebenen Methode in ihre O-methylierten Derivate überführt, diese extrahiert und dann mittels Hochdruckflüssigkeits-Chromatographie (HPLC = high pressure liquid chromatography) aufgetrennt wurden (Chromsystems, München, Deutschland).

Die Bestimmung der **Plasma-Osmolalität** erfolgte am Ende der jeweiligen Operation für jeden der 3 Abnahmezeitpunkte. Hierfür wurden 100 µl gekühltes Plasma verwendet. Die Messung erfolgte mit einem Mikro-Osmometer (Firma Roebling, Berlin, Deutschland) nach der Gefrierpunkt-Erniedrigungs-Methode.

2.5 Statistische Auswertung

Für die statistischen Auswertungen wurde das Programm „SPSS für Windows, Version 10.0.7“ (SPSS Inc., USA) verwendet.

Der Zeitverlauf der verschiedenen Parameter wurde mit Hilfe der Varianzanalyse (GLM-ANOVA für Messwertwiederholungen) überprüft und als post-hoc Test ein Bonferroni

adjustierter t-Test verwendet. Der Vergleich der anderen Parameter erfolgte mittels t-Test für unabhängige Stichproben. Das Signifikanzniveau wurde mit $p < 0,05$ festgelegt. Alle Werte im Text und in den Grafiken sind als Mittelwerte \pm Standardfehler des Mittelwertes (SEM) angegeben.

3 Ergebnisse

3.1 Arterieller Mitteldruck, Herzfrequenz, Bispectral Index und ZVD

MAP: In beiden Gruppen fiel der arterielle Mitteldruck vom Ausgangswert von 88 ± 2 mmHg (Kombinationsanästhesie-Gruppe) und 91 ± 2 mmHg (Kontrollgruppe) infolge der Narkoseeinleitung ab ($p < 0,05$, siehe *Abbildung 5*). Nach „Hochspritzen“ des PDK, d.h. 30 min vor dem Hautschnitt, fiel der Blutdruck im Vergleich zur Kontrollgruppe nicht ab. Vor Hautschnitt betrug der MAP 67 ± 3 mmHg in der Kombinationsanästhesie-Gruppe und 64 ± 2 mmHg in der Kontrollgruppe. Auch nach dem Hautschnitt blieb der Blutdruck in beiden Gruppen stabil. Er stieg bis 40 Minuten nach Hautschnitt in beiden Gruppen tendenziell an und lag dann in der Kontrollgruppe bei 79 ± 3 mmHg und in der Kombinationsanästhesie-Gruppe bei 76 ± 4 mmHg. Die arteriellen Mitteldrücke der beiden Gruppen unterschieden sich zu keinem Zeitpunkt signifikant.

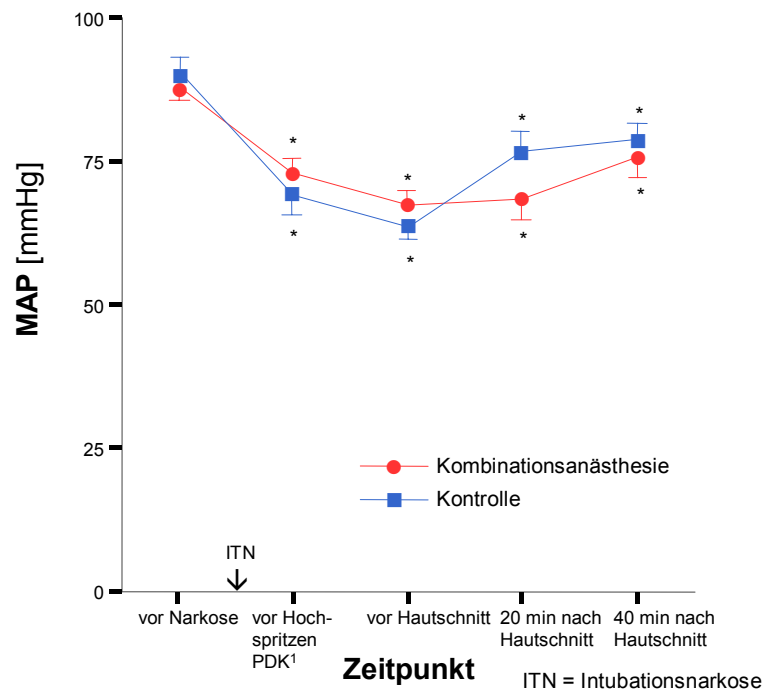
Betrachtet man die Anzahl der Patienten, bei denen behandlungsbedürftige Blutdruckabfälle (Abfall MAP $> 20\%$ vom Ausgangswert) später als 40 Minuten nach Schnitt auftraten, so ergab sich auch hier kein Unterschied zwischen den Gruppen (17 Patienten in der Kombinationsanästhesie-Gruppe vs. 14 Patienten in der Kontrollgruppe).

HF: Auch der Verlauf der Herzfrequenz unterschied sich nicht zwischen den beiden Gruppen (siehe *Abbildung 5*). Die Ausgangsherzfrequenz betrug in der Kombinationsanästhesie-Gruppe $79 \pm 2 \text{ min}^{-1}$ und in der Kontrollgruppe $81 \pm 3 \text{ min}^{-1}$. In beiden Gruppen sank die HF bis zum Hautschnitt ab ($p < 0,05$) und betrug dann $71 \pm 4 \text{ min}^{-1}$ (Kombinationsanästhesie-Gruppe) bzw. $64 \pm 3 \text{ min}^{-1}$ (Kontrollgruppe). Nach Hautschnitt stieg die Herzfrequenz wieder und lag 40 Minuten nach Hautschnitt bei $84 \pm 3 \text{ min}^{-1}$ in der Kombinationsanästhesie-Gruppe und $78 \pm 3 \text{ min}^{-1}$ in der Kontrollgruppe.

BIS: Der Bispectral Index (BIS) fiel vom Ausgangswert von 92 ± 1 (Kombinationsanästhesie-Gruppe) und 91 ± 1 (Kontrollgruppe) nach Narkoseeinleitung in beiden Gruppen ab ($p < 0,05$, siehe *Abbildung 6*), war jedoch zu diesem Zeitpunkt („vor Hochspritzen des PDK“) höher in der Kontrollgruppe als in der Kombinationsanästhesie-Gruppe (52 ± 2 vs. 44 ± 3 , $p < 0,05$). Danach lag der BIS in beiden Gruppen konstant zwischen 40 und 50 und betrug 40 Minuten nach Hautschnitt 43 ± 2 in der Kombinationsanästhesie-Gruppe und 45 ± 2 in der Kontrollgruppe.

ZVD: Der zentralvenöse Druck unterschied sich nicht zwischen den beiden Gruppen. Der mittlere ZVD bis 40 Minuten nach Schnitt betrug in der Kombinationsanästhesie-Gruppe $7,2 \pm 0,6$ mmHg und in der Kontrollgruppe $8,3 \pm 0,6$ mmHg

Arterieller Mitteldruck



Herzfrequenz

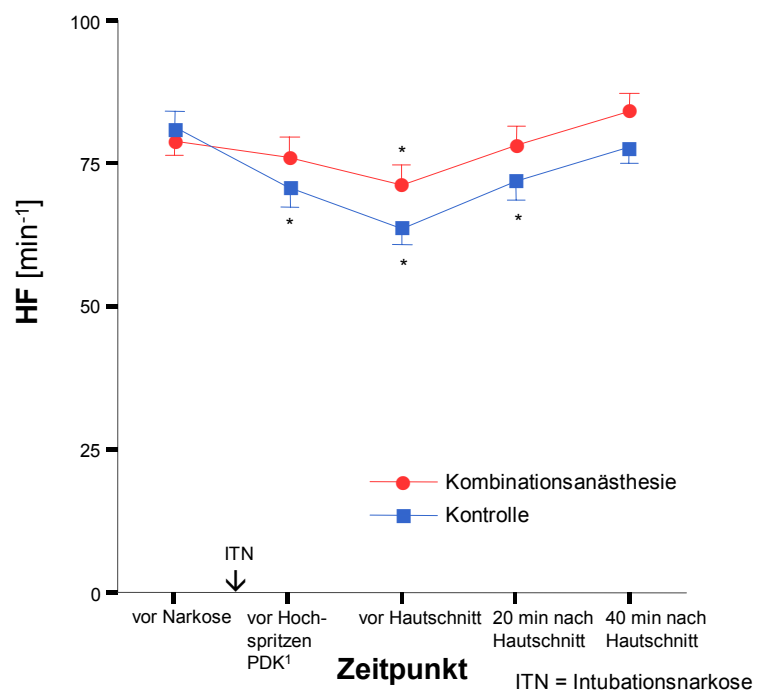


Abbildung 5: Arterieller Mitteldruck und Herzfrequenz vor Narkose, vor „Hochspritzen“ des PDK (¹ äquivalente Zeit in der Kontrollgruppe = ca. 30 min vor Hautschnitt), vor Hautschnitt sowie 20 und 40 Minuten nach Hautschnitt; Mittewerte \pm SEM, n=25 (Kombinationsanästhesie) n=24 (Kontrollgruppe); * p<0,05 vs. vor Narkose

Bispectral Index

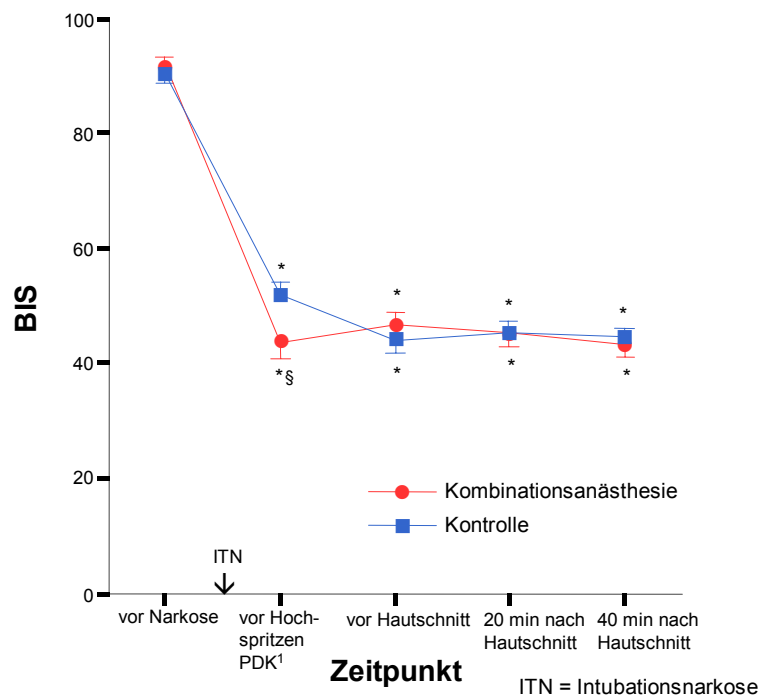


Abbildung 6: Bispectral Index vor Narkose, vor „Hochspritzen“ des PDK (¹ äquivalente Zeit in der Kontrollgruppe = ca. 30 min vor Hautschnitt), vor Hautschnitt sowie 20 und 40 Minuten nach Hautschnitt; Mittewerte \pm SEM, n=25 (Kombinationsanästhesie) n=24 (Kontrollgruppe);
 * p<0,05 vs. vor Narkose, § p<0,05 vs. Kontrolle

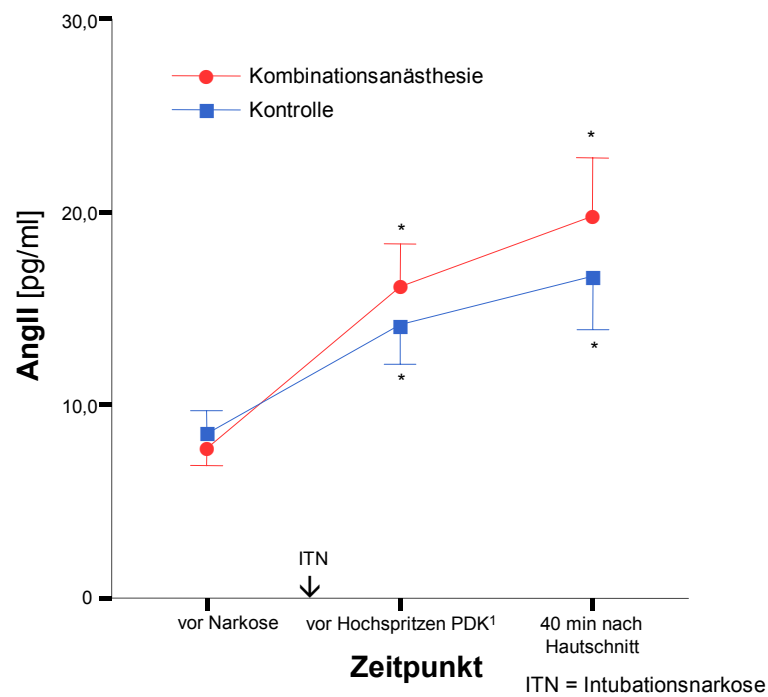
3.2 Angiotensin II, ADH, Endothelin

Ang II: Die Angiotensin II-Plasmakonzentration stieg in beiden Gruppen nach Einleitung der Narkose an ($p < 0,05$, siehe *Abbildung 7*). Der Ausgangswert lag bei $7,7 \pm 0,9$ pg/ml in der Kombinationsanästhesie-Gruppe und bei $8,4 \pm 1,2$ pg/ml in der Kontrollgruppe. Intraoperativ war in beiden Gruppen kein Anstieg der Ang II-Plasmakonzentration zu verzeichnen: 40 Minuten nach Hautschnitt betrug die Ang II-Plasmakonzentration $19,8 \pm 3,0$ pg/ml (Kombinationsanästhesie-Gruppe) bzw. $16,7 \pm 2,8$ pg/ml (Kontrollgruppe). Ein Unterschied zwischen den beiden Gruppen bestand nicht. Ein Patient hatte zum Abnahmezeitpunkt 3 einen sehr hohen Ang II-Plasmaspiegel, der außerhalb des Messbereichs des Essays lag. Daher wurde dieser Wert für die Auswertung nicht berücksichtigt.

ADH: Die ADH-Plasmakonzentration war sowohl vor, als auch nach Narkoseeinleitung in beiden Gruppen niedrig (Ausgangswerte: $0,7 \pm 0,1$ pg/ml in der Kombinationsanästhesie-Gruppe bzw. $1,0 \pm 0,2$ pg/ml in der Kontrollgruppe). Erst intraoperativ stieg die ADH-Konzentration in beiden Gruppen ausgesprochen stark an ($p < 0,05$), wobei der Anstieg in der Kontrollgruppe mit $\Delta 84 \pm 17$ pg/ml tendenziell ausgeprägter war als in der Kombinationsanästhesie-Gruppe mit $\Delta 57 \pm 17$ pg/ml. Die ADH-Plasmaspiegel unterschieden sich jedoch nicht zwischen den Gruppen.

ET: Die Endothelin-Plasmakonzentration zeigte in beiden Gruppen weder nach Narkoseeinleitung noch intraoperativ eine Veränderung (siehe *Abbildung 8*). Auch bestand kein Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Die Endothelin-Konzentrationen waren in beiden Gruppen niedrig (zwischen 0,6 und 1,2 pg/ml). Bei 3 Patienten waren die Endothelin-Konzentrationen allerdings ohne erkennbare Ursache zu allen drei Abnahmezeitpunkten extrem hoch (über 20 pg/ml). Für die Auswertung wurden diese Werte nicht berücksichtigt.

Angiotensin II - Plasmakonzentration



ADH - Plasmakonzentration

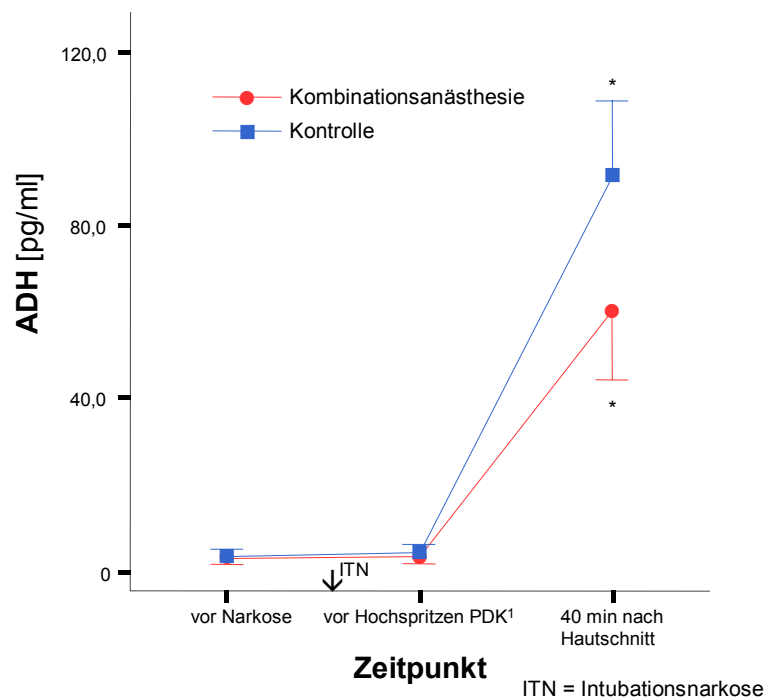


Abbildung 7: Angiotensin II und ADH-Plasmakonzentrationen vor Narkose, vor „Hochspritzen“ des PDK (¹ äquivalente Zeit in der Kontrollgruppe = ca. 30 min vor Hautschnitt) sowie 40 Minuten nach Hautschnitt; Mittewerte \pm SEM, n=25 (Kombinationsanästhesie) n=24 (Kontrollgruppe); * p<0,05 vs. vor Narkose

Endothelin - Plasmakonzentration

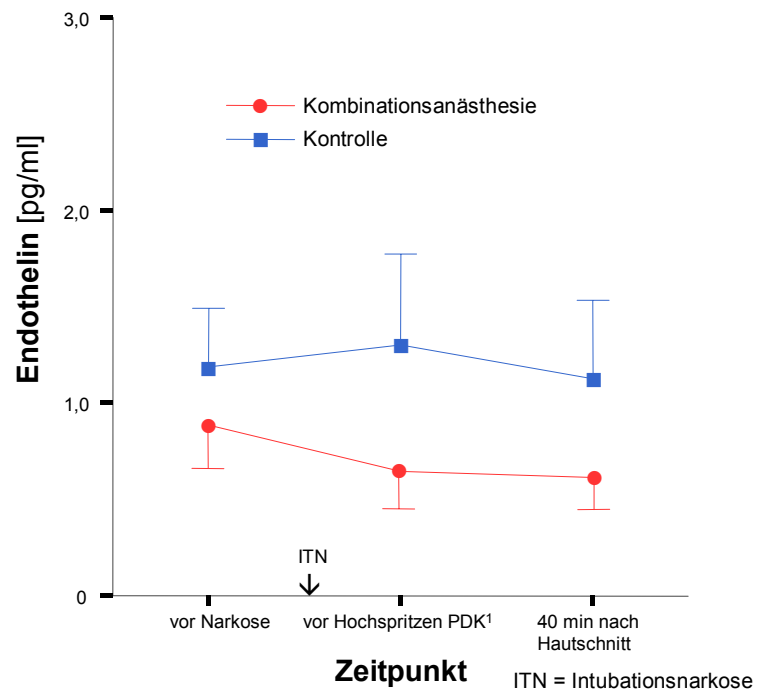


Abbildung 8: Endothelin-Plasmakonzentration vor Narkose, vor „Hochspritzen“ des PDK (¹ äquivalente Zeit in der Kontrollgruppe = ca. 30 min vor Hautschnitt) sowie 40 Minuten nach Hautschnitt; Mittewerte \pm SEM, n=25 (Kombinationsanästhesie) n=24 (Kontrollgruppe);

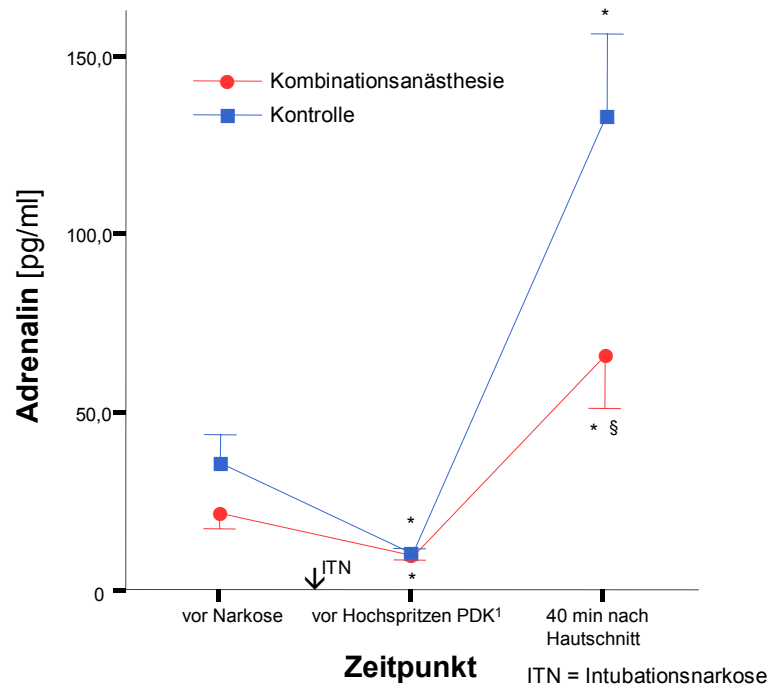
3.3 Adrenalin, Noradrenalin, Cortisol

Adr: Die Adrenalin-Plasmakonzentration fiel zunächst in beiden Gruppen nach Einleitung der Narkose ab (siehe *Abbildung 9*). Nach Hautschnitt stieg die Adrenalin-Konzentration in beiden Gruppen stark an, in der Kontrollgruppe jedoch doppelt so stark wie in der Kombinationsanästhesie-Gruppe ($p < 0,05$). Die intraoperative Adrenalin-Konzentration war in der Kontrollgruppe deutlich höher als in der Kombinationsanästhesie-Gruppe (133 ± 23 pg/ml vs. 66 ± 15 pg/ml, $p < 0,05$).

NA: Die intraoperative Noradrenalin-Plasmakonzentration zeigte dagegen in beiden Gruppen keine Veränderung im Vergleich zum Ausgangswert. In der Kontrollgruppe kam es 30 min vor Hautschnitt (2. Abnahmezeitpunkt) zu einem Abfall der Noradrenalin-Konzentration im Vergleich zum Wachzustand ($p < 0,05$), in der Kombinationsanästhesie-Gruppe jedoch nicht. Insgesamt bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen.

Cort: Die Cortisol-Plasmakonzentration fiel in beiden Gruppen, wie die Adrenalin-Konzentration, nach Einleitung der Narkose ab ($p < 0,05$, siehe *Abbildung 10*). In der Kontrollgruppe stieg die Cortisol-Konzentration jedoch intraoperativ stark an und war mit 719 ± 58 nmol/l höher als in der Kombinationsanästhesie-Gruppe ($p < 0,05$), in der die intraoperative Cortisol-Konzentration ungefähr dem Ausgangswert entsprach (517 ± 50 nmol/l).

Adrenalin - Plasmakonzentration



Noradrenalin - Plasmakonzentration

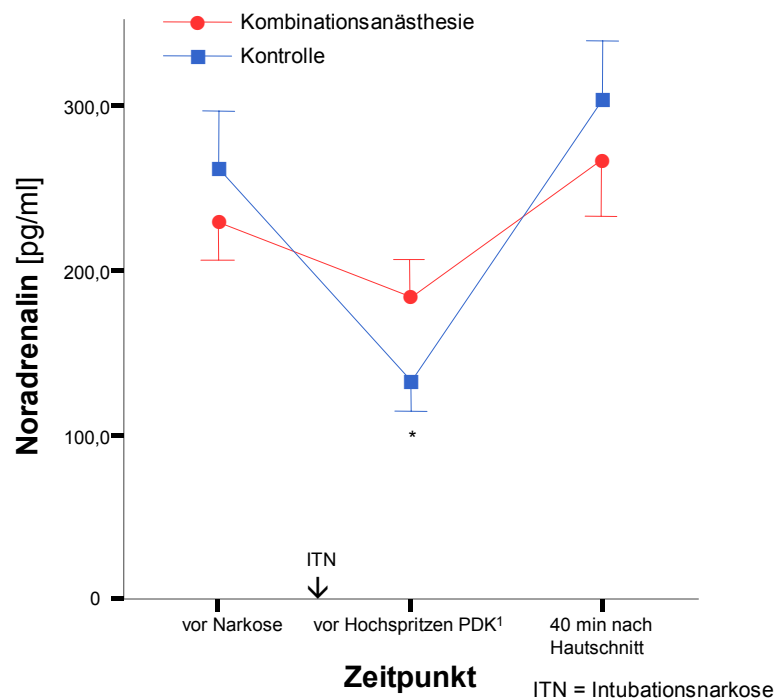


Abbildung 9: Adrenalin und Noradrenalin-Plasmakonzentrationen vor Narkose, vor „Hochspritzen“ des PDK (¹ äquivalente Zeit in der Kontrollgruppe = ca. 30 min vor Hautschnitt) sowie 40 Minuten nach Hautschnitt; Mittewerte \pm SEM, n=25 (Kombinationsanästhesie) n=24 (Kontrollgruppe); * p<0,05 vs. vor Narkose, § p<0,05 vs. Kontrolle

Cortisol - Plasmakonzentration

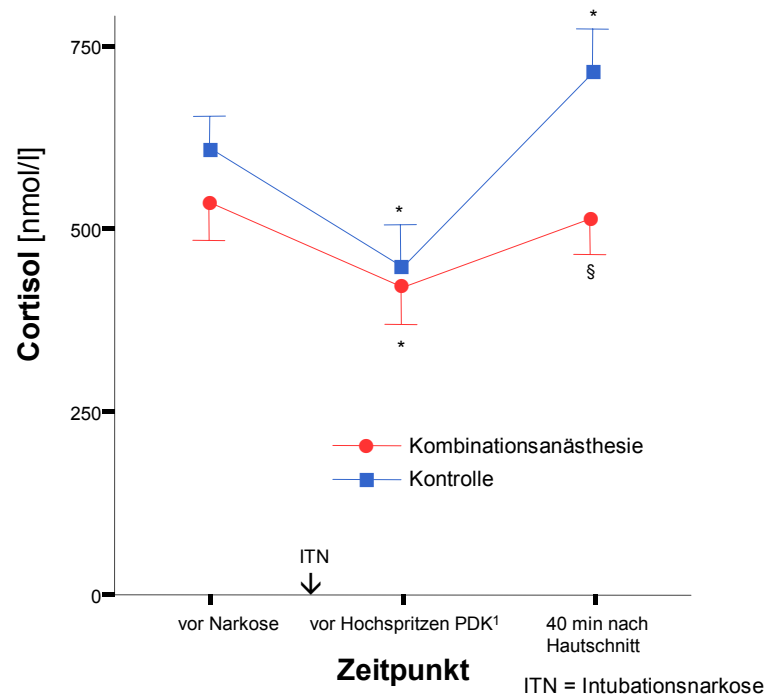


Abbildung 10: Cortisol-Plasmakonzentration vor Narkose, vor „Hochspritzen“ des PDK (¹ äquivalente Zeit in der Kontrollgruppe = ca. 30 min vor Hautschnitt) sowie 40 Minuten nach Hautschnitt; Mittewerte \pm SEM, n=25 (Kombinationsanästhesie) n=24 (Kontrollgruppe);
* p<0,05 vs. vor Narkose, § p<0,05 vs. Kontrolle

3.4 Pulsoxymetrische Sauerstoffsättigung und Blutgase

Die zentralvenöse Blutgasanalyse zeigte keine Unterschiede zwischen den beiden Gruppen an allen Abnahmezeitpunkten (siehe *Tabelle 10*). Alle Werte befanden sich im Normbereich. Auch die pulsoxymetrisch gemessene Sauerstoffsättigung unterschied sich nicht zwischen den Gruppen.

Tabelle 10: Pulsoxymetrische Sauerstoffsättigung (s_pO_2), zentralvenöse Sauerstoffsättigung ($s_{cv}O_2$), zentralvenöser Sauerstoffpartialdruck ($p_{cv}O_2$), zentralvenöser Kohlendioxidpartialdruck ($p_{cv}CO_2$), zentralvenöser pH (pH_{cv}), zentralvenöses Standardbikarbonat ($c_{cv}HCO_3^-$) und zentralvenöser Base Excess (BE_{cv}) jeweils vor PDK-Anlage, unmittelbar vor „Hochspritzen“ des PDK (bzw. ca. 30 min vor Hautschnitt in der Kontrollgruppe) sowie 40 min nach Hautschnitt; Mittelwerte \pm SEM, n=25 (Kombinationsanästhesie) n=24 (Kontrollgruppe)

	Zeitpunkt	Kombinationsanästhesie	Kontrolle
s_pO_2 [%]	1	$97 \pm 0,5$	$97 \pm 0,4$
	2	$100 \pm 0,2$	$100 \pm 0,1$
	3	$99 \pm 0,3$	$99 \pm 0,2$
$s_{cv}O_2$ [%]	1	-	-
	2	$85 \pm 1,2$	$85 \pm 1,2$
	3	$82 \pm 1,4$	$84 \pm 1,2$
$p_{cv}O_2$ [mmHg]	1	-	-
	2	$53,2 \pm 1,8$	$53,6 \pm 3,0$
	3	$48,8 \pm 1,7$	$51,1 \pm 1,5$
$p_{cv}CO_2$ [mmHg]	1	-	-
	2	$44,7 \pm 1,0$	$42,9 \pm 0,7$
	3	$43,2 \pm 0,6$	$42,1 \pm 0,6$
pH_{cv}	1	-	-
	2	$7,39 \pm 0,01$	$7,38 \pm 0,01$
	3	$7,38 \pm 0,01$	$7,37 \pm 0,01$
$c_{cv}HCO_3^-$ Standard [mmol/l]	1	-	-
	2	$25,4 \pm 0,4$	$24,5 \pm 0,3$
	3	$24,6 \pm 0,5$	$23,6 \pm 0,3$
BE_{cv} [mmol/l]	1	-	-
	2	$+1,6 \pm 0,5$	$+0,6 \pm 0,4$
	3	$+0,6 \pm 0,6$	$-0,6 \pm 0,4$

3.5 Elektrolyte, Hämoglobin, Plasmaosmolalität

Weder die Plasma-Kalium- noch die Plasma-Natriumkonzentrationen unterschieden sich zwischen den Gruppen (siehe *Tabelle 11*). Die Kaliumkonzentration war in der Kombinationsanästhesie-Gruppe zu den Abnahmezeitpunkten 2 und 3 0,2-0,3 mmol/l niedriger als am Abnahmezeitpunkt 1 ($p < 0,05$), verblieb aber immer im Normbereich. Die Hämoglobinkonzentration sank in beiden Gruppen im Vergleich zum Ausgangswert leicht ab ($p < 0,05$). Ein Unterschied zwischen den beiden Gruppen bestand aber auch hier nicht. Ebenso unterschieden sich die Plasma-Osmolalitäten der beiden Gruppen nicht. Die Plasmaosmolalität schwankte in beiden Gruppen um ca. 2 mosmol/kg ($p < 0,05$), verblieb aber immer im Referenzbereich.

Tabelle 11: Plasma Kaliumkonzentration (cK^+), Plasma Natriumkonzentration (cNa^+), Hämoglobinkonzentration (cHb) sowie Plasmaosmolalität jeweils vor PDK-Anlage, unmittelbar vor „Hochspritzen“ des PDK (bzw. ca. 30 min vor Hautschnitt in der Kontrollgruppe) sowie 40 min nach Hautschnitt; Mittelwerte \pm SEM, n=25 (Kombinationsanästhesie) n=24 (Kontrollgruppe)
* $p < 0,05$ vs. Zeitpunkt 1

	Zeitpunkt	Kombinationsanästhesie	Kontrolle
cK^+ [mmol/l]	1	$3,8 \pm 0,07$	$3,6 \pm 0,10$
	2	$3,5 \pm 0,04^*$	$3,6 \pm 0,06$
	3	$3,6 \pm 0,05^*$	$3,7 \pm 0,08$
cNa^+ [mmol/l]	1	$138,2 \pm 0,5$	$139,6 \pm 0,4$
	2	$137,7 \pm 0,4^*$	$139,2 \pm 0,3$
	3	$137,6 \pm 0,4^*$	$139,1 \pm 0,3$
cHb [mg/dl]	1	$12,2 \pm 0,4$	$12,5 \pm 0,5$
	2	$10,5 \pm 0,3^*$	$11,1 \pm 0,5^*$
	3	$9,9 \pm 0,3^*$	$10,6 \pm 0,5^*$
Osmo [mosmol/kg]	1	$288,4 \pm 1,1$	$290,4 \pm 1,3$
	2	$288,6 \pm 1,0$	$288,8 \pm 1,0^*$
	3	$290,5 \pm 1,1^*$	$291,0 \pm 0,9$

3.6 Volumenbedarf, Vasopressoren, Bedarf an Blut- bzw.

Plasmakonserven und Blutverlust

Der intraoperative Bedarf (vom „Hochspritzen“ des PDK bzw. des entsprechenden Zeitpunktes in der Kontrollgruppe bis zum Operationsende) an kristalloider Infusionslösung (E153) war in beiden Gruppen gleich (siehe *Abbildung 11*). In der Kombinationsanästhesie-Gruppe lag die Infusionsrate bei $10,7 \pm 0,7 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ und in der Kontrollgruppe bei $10,0 \pm 0,8 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$.

In beiden Gruppen kam es innerhalb des Untersuchungszeitraumes ab „Hochspritzen“ des PDK (bzw. ca. 30 Minuten vor Hautschnitt in der Kontrollgruppe) bis 40 Minuten nach Hautschnitt zu Blutdruckabfällen, die mit kolloidaler Infusionslösung (HES 6%) und/oder Vasopressoren (Etilefrin, Noradrenalin) behandelt wurden (siehe *Abbildungen 12 und 13*). Bis 40 min nach Hautschnitt wurden in der Kombinationsanästhesie-Gruppe 17 (von 25) Patienten mit kolloidaler Infusionslösung behandelt. Die mittlere Infusionsrate bei diesen 17 Patienten betrug $8,5 \pm 0,8 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$. In der Kontrollgruppe waren es 9 (von 24) Patienten (Infusionsrate $7,5 \pm 0,7 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$). Mit Vasopressoren wurden in der Kombinationsanästhesie-Gruppe 19 (von 25) Patienten behandelt. Sie erhielten durchschnittlich $4,4 \pm 0,6 \text{ mg}$ Etilefrin nach „Hochspritzen“ des PDK bis 40 min nach Hautschnitt. Bei 4 dieser Patienten wurde bereits innerhalb dieses Zeitraumes mit der kontinuierlichen Gabe von Noradrenalin begonnen. In der Kontrollgruppe wurden im selben Zeitraum 16 (von 24) Patienten mit Vasopressoren behandelt. Sie erhielten durchschnittlich $4,3 \pm 0,6 \text{ mg}$ Etilefrin. Eine Noradrenalingabe bis 40 Minuten nach Hautschnitt war bei keinem Patienten in der Kontrollgruppe erforderlich.

Auch in der restlichen OP-Zeit (ab 40 Minuten nach Schnitt) bekamen die Patienten eine kolloidale Infusionslösung bzw. Vasopressoren (siehe *Abbildungen 12 und 13*). Über die gesamte OP-Dauer benötigten in der Kombinationsanästhesie-Gruppe 22 (von 25) Patienten und in der Kontrollgruppe 14 (von 24) Patienten eine kolloidale Infusionslösung. Die jeweilige Infusionsrate (Mittelwert über die gesamte OP-Dauer für die Patienten, die kolloidale Infusionslösung bekamen) betrug in der Kombinationsanästhesie-Gruppe $3,9 \pm 0,4 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ und in der Kontrollgruppe $4,3 \pm 0,8 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$. Darüberhinaus bekamen 20 (von 25) Patienten in der Kombinationsanästhesie-Gruppe und 16 (von 24) Patienten in der Kontrollgruppe eine Behandlung mit Vasopressoren. In der Kombinationsanästhesie-Gruppe erhielten diese Patienten über die gesamte OP-Dauer $7,3 \pm 0,9 \text{ mg}$ Etilefrin und in der Kontrollgruppe $6,1 \pm 0,7 \text{ mg}$ Etilefrin. Bei 8 dieser Patienten in der Kombinationsanästhesie-

Gruppe und 4 Patienten in der Kontrollgruppe wurde zusätzlich kontinuierlich Noradrenalin in niedriger Dosierung appliziert (siehe *Abbildung 14*). Die mittlere Infusionsrate lag in der Kombinationsanästhesie-Gruppe bei $0,078 \pm 0,012 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ über eine mittlere Dauer von 213 ± 38 Minuten und in der Kontrollgruppe bei $0,049 \pm 0,015 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ über 99 ± 30 Minuten.

Volumenbedarf - Kristalloide

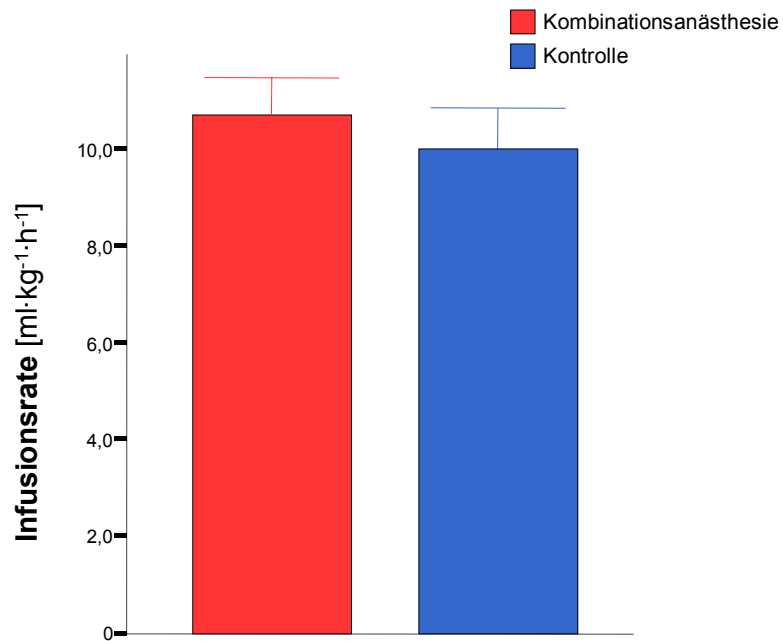


Abbildung 11: Infusionsrate kristalloider Infusionslösung ab „Hochspritzen“ des PDK (bzw. ca. 30 min vor Hautschnitt in der Kontrollgruppe) bis OP-Ende; Mittelwerte \pm SEM, n=25 (Kombinationsanästhesie) n=24 (Kontrollgruppe)

Volumenbedarf - Kolloide

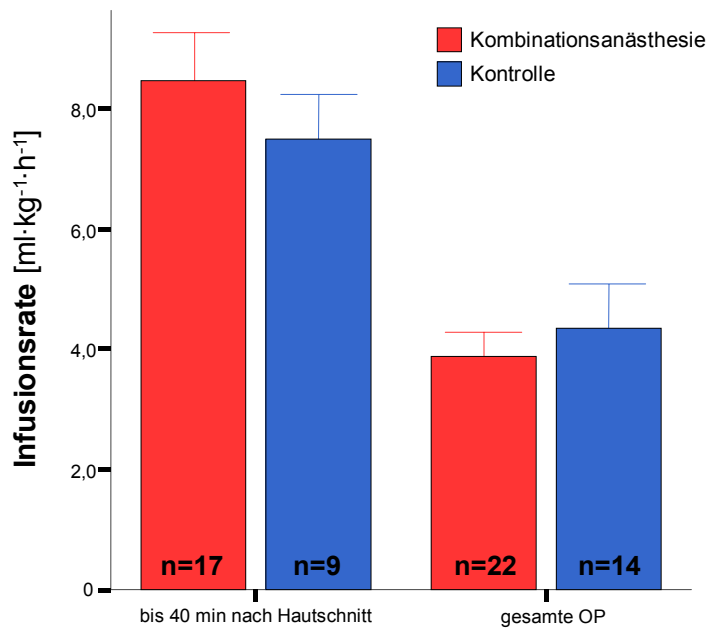


Abbildung 12: Infusionsrate kolloidaler Infusionslösung jeweils ab „Hochspritzen“ des PDK (bzw. ca. 30 min vor Hautschnitt in der Kontrollgruppe) bis 40 min nach Hautschnitt und bis OP-Ende; Mittelwerte \pm SEM, bis 40 min nach Hautschnitt: n=17 (Kombinationsanästhesie) n=9 (Kontrollgruppe) bis OP-Ende: n=22 (Kombinationsanästhesie) n=14 (Kontrollgruppe)

Vasopressoren - Etilefrin

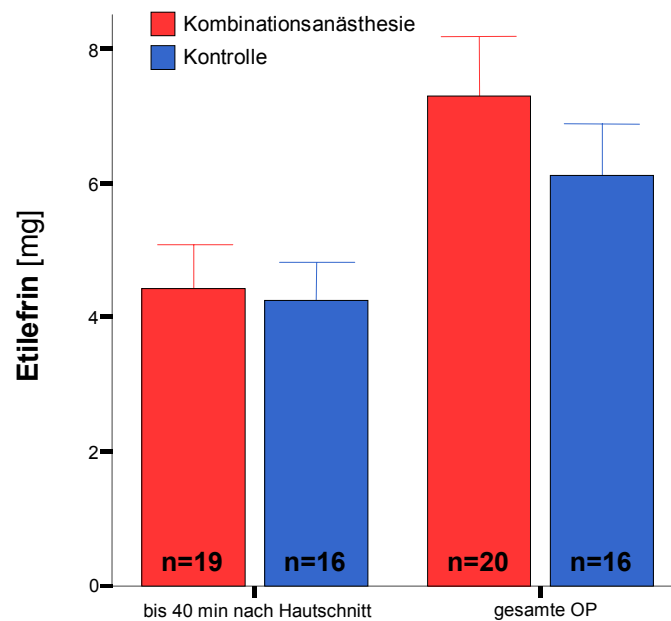


Abbildung 13: Menge Etilefrin ab „Hochspritzen“ des PDK (bzw. ca 30 min vor Hautschnitt in der Kontrollgruppe) bis 40 min nach Hautschnitt und bis OP-Ende; Mittelwerte \pm SEM, bis 40 min nach Hautschnitt: n=19 (Kombinationsanästhesie) n=16 (Kontrollgruppe) bis OP-Ende: n=20 (Kombinationsanästhesie) n=16 (Kontrollgruppe)

Vasopressoren – Noradrenalin

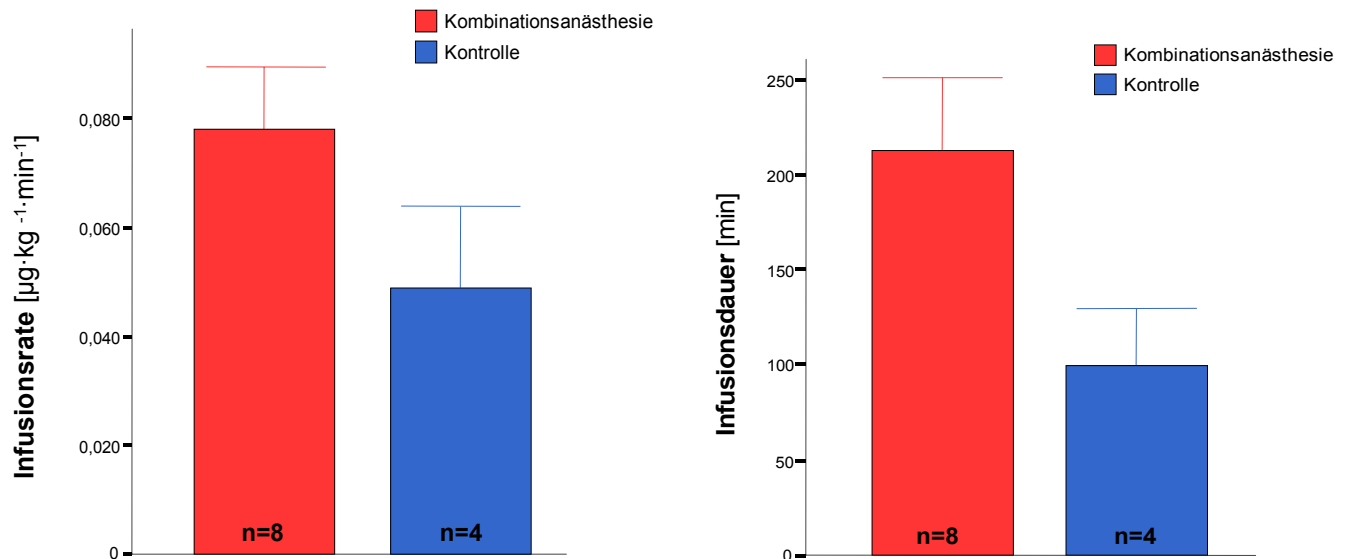


Abbildung 14: Infusionsrate und Infusionsdauer von Noradrenalin (intraoperativ); Mittelwerte \pm SEM, n=8 (Kombinationsanästhesie) n=4 (Kontrollgruppe)

In der Kombinationsanästhesie-Gruppe erhielten 7 (von 25) Patienten im Zeitraum ab 40 min nach Schnitt bis OP-Ende eine Transfusion von Erythrozytenkonzentraten. In der Kontrollgruppe waren es 6 (von 24) Patienten (siehe *Tabelle 12*). In der Kombinationsanästhesie-Gruppe erhielt 1 Patient zusätzlich eine Transfusion von Frischplasma, in der Kontrollgruppe 3 Patienten. Ein Patient in der Kombinationsanästhesie-Gruppe erhielt Humanalbumin (1500 ml), in der Kontrollgruppe erhielt kein Patient Humanalbumin.

Der geschätzte intraoperative Blutverlust betrug in der Kombinationsanästhesie-Gruppe 614 ± 86 ml und in der Kontrollgruppe 611 ± 128 ml (siehe *Abbildung 15*). Auch hier bestand kein Unterschied zwischen den beiden Gruppen.

Tabelle 12: Anzahl der transfundierten Erythrozytenkonzentrate, gefrorenenen Frischplasmas bzw. Menge Humanalbumin;
n=25 (Kombinationsanästhesie) n=24 (Kontrollgruppe)

	Kombinationsanästhesie	Kontrolle
EK's [Einheiten]	$2,4 \pm 0,3$ (7 Patienten)	$3,0 \pm 0,6$ (6 Patienten)
FFP's (zusätzlich zu EK's) [Einheiten]	2,0 (1 Patient)	$6,3 \pm 1,5$ (3 Patienten)
Humanalbumin [ml]	1500 (1 Patient)	-

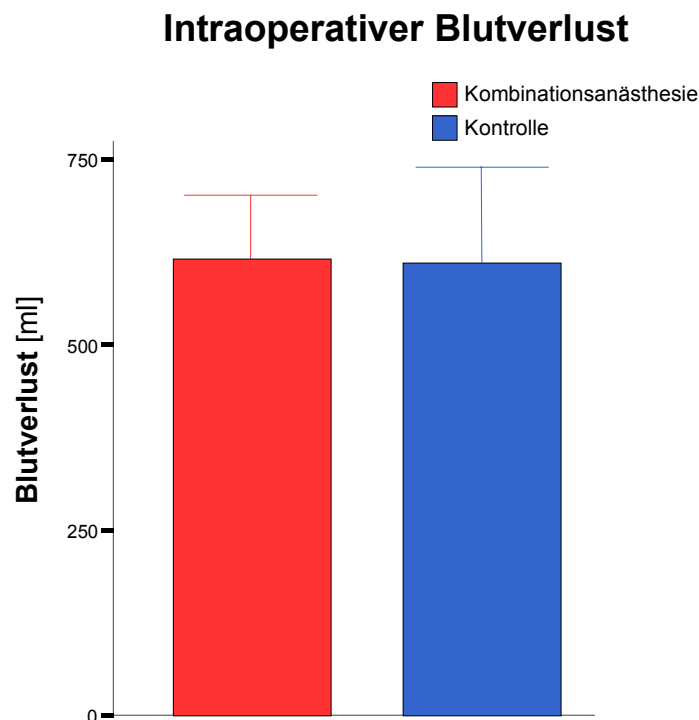


Abbildung 15: Geschätzter intraoperativer Blutverlust; Mittelwerte \pm SEM,
n=25 (Kombinationsanästhesie) n=23 (Kontrollgruppe)

3.7 Urinausscheidung

Die beiden Gruppen unterschieden sich nicht hinsichtlich der mittleren Urinausscheidungsrate (siehe *Abbildung 16*). Sie betrug ab „Hochspritzen“ des PDK (bzw. ca. 30 min vor Hautschnitt in der Kontrollgruppe) bis zum OP-Ende in der Kombinationsanästhesie-Gruppe $2,1 \pm 0,3 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ und in der Kontrollgruppe $1,8 \pm 0,3 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$.

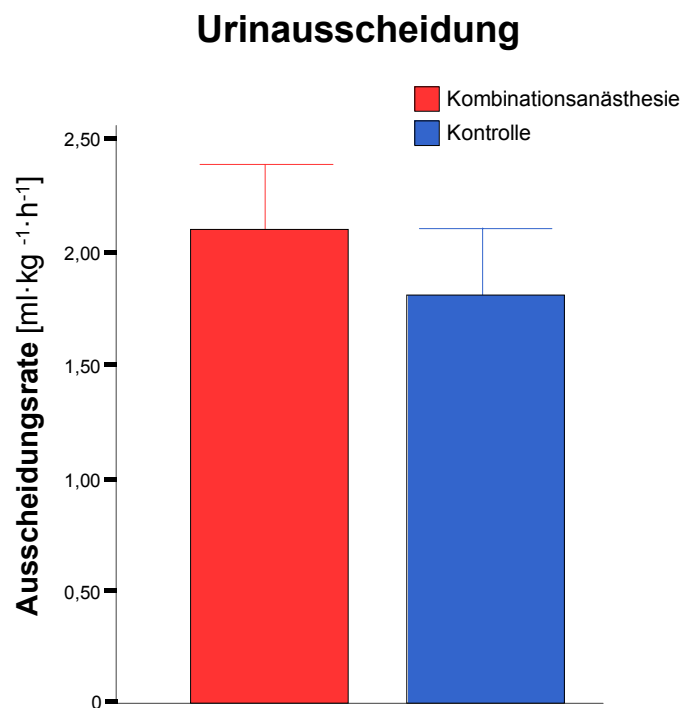


Abbildung 16: Urinausscheidungsrate ab „Hochspritzen“ des PDK (bzw. ca. 30 min vor Hautschnitt in der Kontrollgruppe) bis OP-Ende; Mittelwerte \pm SEM, $n=22$ (Kombinationsanästhesie) $n=22$ (Kontrollgruppe)

3.8 Anästhesie, Analgesie, Beatmungsparameter und Temperatur

In *Tabelle 13* sind die Anästhetika zusammengefasst, die in beiden Gruppen zur Narkoseeinleitung bzw. zur intraoperativen Relaxation gegeben wurden. Ein Unterschied zwischen den beiden Gruppen bestand nicht.

Tabelle 13: Medikamente zur Narkoseeinleitung bzw. zur intraoperativen Relaxation; Mittelwerte \pm SEM, n=25 (Kombinationsanästhesie) n=24 (Kontrollgruppe)

	Kombinationsanästhesie	Kontrolle
Narkoseeinleitung:		
Fentanyl [$\mu\text{g/kg}$]	$1,8 \pm 0,1$	$1,9 \pm 0,2$
Thiopental [mg/kg]	$5,5 \pm 0,2$	$5,0 \pm 0,2$
Cis-Atracurium [mg/kg]	$0,11 \pm 0,01$	$0,10 \pm 0,01$
Succinylcholin [mg/kg]	$1,6 \pm 0,1$ (8 Patienten)	$1,4 \pm 0,1$ (10 Patienten)
Relaxation intraoperativ:		
Cis-Atracurium [mg/kg] (kumul. Repetitionsdosis)	$0,12 \pm 0,02$	$0,12 \pm 0,02$

In *Tabelle 14* ist der Bedarf an „Standardlösung“ (siehe Seite 28) über den PDK in der Kombinationsanästhesie-Gruppe bzw. der kumulative Bedarf an Fentanyl i.v. in der Kontrollgruppe dargestellt.

Tabelle 14: Analgesie – Bolus zum „Hochspritzen“ des PDK, Wiederholungsbolus (falls benötigt) und kontinuierliche Infusionsgeschwindigkeit über den PDK (Kombinationsanästhesie) bzw. Fentanyl zum Hautschnitt, bis 40 min nach Schnitt und über die gesamte OP-Dauer (Kontrollgruppe); Mittelwerte \pm SEM, n=25 (Kombinationsanästhesie) n=24 (Kontrollgruppe)

Kombinationsanästhesie		Kontrolle	
Initialer Bolus [ml]	$7,6 \pm 0,2$	Fentanyl zum Hautschnitt [$\mu\text{g/kg}$]	$2,8 \pm 0,3$
Wiederholungsbolus [ml]	$5,6 \pm 0,6$ (15 Patienten)	Fentanyl bis 40 min nach Schnitt kumulativ [$\mu\text{g/kg}$]	$4,2 \pm 0,4$
Basalrate [ml/h]	$6,5 \pm 0,2$	Fentanyl über gesamte OP kumulativ [$\mu\text{g/kg}$]	$8,7 \pm 1,2$

Die endexpiratorische Isoflurankonzentration, die inspiratorische Sauerstoffkonzentration sowie die endexpiratorische Kohlendioxidkonzentration unterschieden sich nicht zwischen den beiden Gruppen (siehe *Tabelle 15*).

Auch die Beatmungsparameter und die Körpertemperatur zeigten keine Unterschiede (siehe *Tabelle 16*).

Tabelle 15: Mittlere endexpiratorische Isoflurankonzentration, mittlere inspiratorische Sauerstoffkonzentration (F_iO_2) und mittlere expiratorische Kohlendioxidkonzentration bis 40 min nach Hautschnitt; Mittelwerte \pm SEM, n=25 (Kombinationsanästhesie) n=24 (Kontrollgruppe)

	Kombinationsanästhesie	Kontrolle
endexp. Isofluran [Vol. %]	0,73 \pm 0,02	0,76 \pm 0,03
F_iO_2 [Vol. %]	50,2 \pm 2,2	46,4 \pm 1,8
endexp. CO₂ [Vol %]	4,4 \pm 0,04	4,5 \pm 0,03

Tabelle 16: Mittleres Atemminutenvolumen (AMV), mittleres Atemzugvolumen (AZV), mittlere Atemfrequenz (AF), mittlerer Beatmungsdruck (P_{max}) und mittlere Körpertemperatur bis 40 min nach Hautschnitt; Mittelwerte \pm SEM, n=25 (Kombinationsanästhesie) n=24 (Kontrollgruppe)

	Kombinationsanästhesie	Kontrolle
AMV [l/min]	5,9 \pm 0,3	5,9 \pm 0,2
AZV [ml]	566 \pm 20	572 \pm 17
AF [min⁻¹]	10,3 \pm 0,3	10,3 \pm 0,3
P_{max} [mBar]	18,0 \pm 0,6	17,6 \pm 0,5
Körpertemp [°C]	35,6 \pm 0,08	35,8 \pm 0,1

4 Diskussion

Untersuchungsgegenstand der vorliegenden Arbeit war, ob Patienten, die eine intraoperative Kombination aus einer thorakalen Epiduralanästhesie und einer Allgemeinanästhesie erhalten, in ihrer hämodynamischen Stabilität stärker beeinträchtigt sind, mehr Volumenersatz und Vasopressoren benötigen als Patienten unter balancierter Allgemeinanästhesie und ob bei diesen Patienten die Urinausscheidung stärker eingeschränkt ist als bei Patienten, die eine balancierte Anästhesie erhalten. Außerdem sollte die Frage geklärt werden, wie die hormonelle Blutdruckregulation unter Kombinationsanästhesie erfolgt und ob es eine unterschiedliche Stressantwort auf den chirurgischen Reiz im Vergleich zur balancierten Allgemeinanästhesie gibt.

Die Ergebnisse zeigen, dass Patienten, bei denen der Periduralkatheter bereits präoperativ „hochgespritzt“ wurde, keinen signifikanten Blutdruckabfall im Vergleich zu Patienten hatten, bei denen der PDK nicht „hochgespritzt“ wurde. Ebenso gab es keine Unterschiede im Bedarf an kristalloider Infusionslösung sowie im Bedarf an Etilefrin während der abdominalchirurgischen Eingriffe. Auch die Urinausscheidung war unter Kombinationsanästhesie nicht vermindert. Jedoch war die Häufigkeit der Gabe kolloidaler Infusionslösung und der Einsatz einer kontinuierlichen „low-dose“ Noradrenalininfusion unter Kombinationsanästhesie höher. Andererseits war unter Kombinationsanästhesie die intraoperative Stressantwort deutlich reduziert.

4.1 Methodendiskussion

4.1.1 Einfluss des Anästhesisten

Bei einer klinischen Studie in der Form, wie sie von uns durchgeführt wurde, sind Einflüsse, die durch den narkoseführenden Anästhesisten entstehen, nicht vermeidbar. Die Studie wurde an Patienten durchgeführt, die sich großen abdominalchirurgischen Eingriffen unterziehen mussten. Daher kann eine solche Studie nicht doppelblind durchgeführt werden, da der narkoseführende Anästhesist sonst nicht für eine zeitgerechte adäquate Analgesie des Patienten hätte sorgen können. Das Wohlergehen des Patienten hatte immer oberste Priorität, so dass trotz eines feststehenden Studienprotokolls, je nach narkoseführendem Arzt, individuelle Unterschiede in der Behandlung der Patienten nicht ausgeschlossen werden konnten. Dies betrifft insbesondere die Behandlung von Blutdruckabfällen. So kann z.B. die Notwendigkeit des Beginns einer Noradrenalininfusion im Studienprotokoll nur insofern

festgelegt werden, dass alle anderen blutdrucksteigernden Maßnahmen bis dahin erfolglos geblieben sein müssen. Diese Festlegung ist jedoch sehr dehnbar und jeder Anästhesist wird anders darüber urteilen, wann eine Noradrenalingabe unumgänglich ist. Durch das Wissen des Anästhesisten, ob der Periduralkatheter bei dem Patienten „hochgespritzt“ wurde oder nicht, kann auch eine Beeinflussung insofern erfolgen, dass unter Kombinationsanästhesie (mit der Befürchtung eines stärkeren Blutdruckabfalls) frühzeitiger mit einer Noradrenalingabe begonnen wird, als unter balancierter Allgemeinanästhesie. Darauf kann auch hindeuten, dass in der Kombinationsanästhesie-Gruppe bei 4 Patienten jeweils bereits kurz nach Hautschnitt (einmal 6 min, zweimal 7 min und einmal 30 min nach dem Hautschnitt) mit der Noradrenalingabe begonnen wurde.

Kleinere Abweichungen vom Protokoll, wie z.B. die versehentliche Gabe von Rocuronium (Esmeron[®], N.V. Organon, Oss, Niederlande) statt Cis-Atracurium (Patient-Nr. 16, 18, 49 und 55) oder die versehentliche Beatmung mit einer Kombination von Isofluran und Lachgas anstatt mit Isofluran alleine für ca. 5-10 Minuten nach Transfer in den Saal (Patient-Nr. 6 und 40) sind darauf zurückzuführen, dass die Studie in den klinischen Alltag integriert wurde. Diese kleinen Protokollverletzungen haben aber nach unserem Dafürhalten keinen oder nur einen geringen Einfluss auf die Ergebnisse, so dass die Daten dieser Patienten trotzdem ausgewertet wurden. Bei einigen Patienten mussten im Verlauf der Operation zusätzliche Medikamente gegeben werden, was aber keine Protokollverletzung im eigentlichen Sinne darstellt. Fünf Patienten in der Kontrollgruppe (Patient-Nr. 8, 32, 34, 41, 47) mussten nach Auftreten einer Bradykardie mit Atropin i.v. (Fresenius Kabi, Bad Homburg, Deutschland) behandelt werden. Eine Ursache für die Bradykardie könnte die Gabe von Fentanyl sein. Vier Patienten (Patient-Nr. 5, 18, 35, Kombinationsanästhesie-Gruppe und Nr. 50, Kontrollgruppe) erhielten Furosemid i.v. (Furorese[®], Hexal AG, Holzkirchen, Deutschland), da sie über einen längeren Zeitraum keine Urinausscheidung hatten. Von diesen Patienten wurde daher die Urinausscheidungsrate in der Auswertung nicht berücksichtigt. Zwei Patienten in der Kontrollgruppe (Patient-Nr. 10 und 43) erhielten Metamizol i.v. (Novaminsulfon[®], Ratiopharm, Ulm, Deutschland) zur zusätzlichen Schmerzbehandlung und jeweils ein Patient in jeder Gruppe (Patient-Nr. 43 und 55) erhielt Clonidin i.v. (Catapresan[®], Boehringer Ingelheim, Ingelheim am Rhein, Deutschland) aufgrund einer anhaltenden Hypertonie trotz einer suffizienten Analgesie.

Ein wichtiger Einflussfaktor für die Qualität der Studienergebnisse war die Einstellung einer vergleichbaren Narkosetiefe in beiden Studiengruppen. Eine Narkoseführung ausschließlich nach klinischen Zeichen würde zu unterschiedlichen Narkosetiefen der

einzelnen Patienten führen. Auch der Bedarf an Inhalationsanästhetika wird vom Anästhesisten individuell unterschiedlich eingeschätzt. Somit wären die Gruppen nur eingeschränkt miteinander vergleichbar gewesen. Außerdem hätte man denken können, dass Patienten mit einer kombinierten Epidural- und Allgemeinanästhesie geringere Narkosegaskonzentrationen benötigen, um die gleiche Narkosetiefe zu erreichen wie unter einer balancierten Inhalationsanästhesie. Dieser Effekt wurde in einigen Studien nachgewiesen, u.a. von Casati *et al.* (2002) für eine kombinierte Anästhesie aus Isofluran und einer thorakalen epiduralen Anästhesie mit Bupivacain/Fentanyl. Aus diesem Grund wurde bei allen Patienten in unserer Studie die Narkosetiefe mit Hilfe des Bispectral Index (BIS) gemessen, um eine objektiv vergleichbare Narkosetiefe in beiden Gruppen zu erreichen. Die Isoflurankonzentration sollte so eingestellt werden, dass der BIS zwischen 40 und 50 lag. Dieser Zielbereich wurde gewählt, damit einerseits eine ausreichende Narkosetiefe gewährleistet war, andererseits die Narkose aber nicht zu tief war, um die hämodynamischen Effekte der Intubationsnarkose möglichst gering zu halten. In *Abbildung 6* (Seite 37) sieht man, dass der BIS infolge der Narkoseeinleitung vom Ausgangswert von >90 in beiden Gruppen abfällt und dann konstant zwischen 40 und 50 liegt. Die Vorgabe des Protokolls wurde also eingehalten. Wie in *Tabelle 15* (Seite 53) zu sehen ist, wurde dafür in beiden Gruppen die gleiche endexpiratorische Isoflurankonzentration benötigt, d.h. in unserer Studie ergab sich kein geringerer Bedarf an Isofluran unter Kombinationsanästhesie. Der höhere BIS-Wert in der Kontrollgruppe am zweiten Messzeitpunkt (*Abbildung 6*, Seite 37) lässt sich damit erklären, dass zu diesem Zeitpunkt – kurz nach der Narkoseeinleitung – möglicherweise die Induktionsanästhetika den BIS noch beeinflusst haben und zusätzlich der Messwert durch Manipulation am Kopf des Patienten (ZVK-Anlage, Legen der Magensonde) zeitweise verfälscht gewesen sein könnte. Daher dürfte der Unterschied zwischen den Gruppen eher zufällig sein.

Bei der Beurteilung des BIS ist zu beachten, dass gleiche BIS-Werte bei der Verwendung verschiedener Anästhetika eine unterschiedliche Narkosetiefe repräsentieren können, wie von Vernon *et al.* (1995) für Isofluran/Alfentanil vs. Propofol/Alfentanil gezeigt wurde. Es wäre möglich, dass auch ein Unterschied besteht zwischen Isofluran/Fentanyl und Isofluran/Periduralanästhesie wie in unserer Studie durchgeführt. Da aber der BIS die einzige uns zur Verfügung stehende Möglichkeit darstellte, die Narkosetiefe quantitativ zu messen, wurde dieser mögliche Unterschied in Kauf genommen, zumal auch große interindividuelle Unterschiede beim BIS beschrieben wurden (Ibrahim *et al.* 2001).

Auch die Messung des Bispectral Index kann fehlerbehaftet sein. Störsignale, wie z.B. der Einsatz des Kauters durch den Chirurgen oder andere hochfrequente Signale, können einen falschen BIS-Wert zur Folge haben. Ebenso werden die BIS-Werte durch eine falsche Platzierung der Elektrode oder durch eine starke Muskelaktivität verfälscht (Bard 2001). Diesem Problem wurde in unserer Studie begegnet, indem gleichzeitig neben dem BIS auch die Signalqualität und das EMG aufgezeichnet wurden. Die Signalqualität ist eine Zahl zwischen 0 und 100, wobei 100 für eine höchste Signalqualität steht. Alle BIS-Werte, die eine zu niedrige Signalqualität (<50) aufwiesen, blieben unberücksichtigt. Ebenso alle BIS-Werte, die während einer hohen Muskelaktivität (hohe EMG-Werte) gemessen wurden. Die mittleren EMG-Werte betrugen in unserer Studie vor Hautschnitt (in Narkose) $30 \pm 0,6$ (Kombinationsanästhesie-Gruppe) und $28 \pm 0,3$ (Kontrollgruppe) bzw. intraoperativ (40 min nach Hautschnitt) $30 \pm 0,7$ (Kombinationsanästhesie-Gruppe) und $29 \pm 0,6$ (Kontrollgruppe). Eine automatische Impedanzmessung (Hautelektroden-Übergangswiderstand) wurde nach Anlegen der Elektrode durchgeführt, um einen guten Kontakt der Messelektroden sicherzustellen.

4.1.2 Auswahl der Patienten

Das in unserer Studie untersuchte Patientenkollektiv bestand aus kardiovaskulär gesunden Patienten, die keine kardiovaskulär wirksamen oder immunsuppressiven Medikamente einnahmen. Dies ist natürlich keine repräsentative Stichprobe für Patienten, die sich tumorchirurgischen Eingriffen unterziehen. Andererseits wäre es schlecht möglich, die Auswirkungen einer Kombinationsanästhesie auf die Blutdruckregulation zu untersuchen, wenn diese gleichzeitig noch durch andere Faktoren, wie z.B. kardiovaskulär wirksame Medikamente beeinflusst wird. Insbesondere die ACE-Hemmer, die in das Renin-Angiotensin-System eingreifen, könnten hierbei eine wichtige Rolle spielen. Die Einnahme dieser Medikamente wurde deshalb als Ausschlusskriterium definiert. Immunsupprimierende Medikamente wurden ausgeschlossen, da diese die Stressantwort modifizieren könnten.

4.1.3 Hormonbestimmungen

Die Wahl der Blutabnahmezeitpunkte spielte in dieser Studie eine entscheidende Rolle. Die zweite Blutabnahme erfolgte kurz vor „Hochspritzen“ des PDK (bzw. zu einem äquivalenten Zeitpunkt in der Kontrollgruppe), d.h. zu einem Zeitpunkt an dem sich die beiden Gruppen in der Narkoseführung noch nicht unterschieden. Dadurch konnte der

Einfluss der Allgemeinnarkose allein auf die Hormone untersucht werden. Der dritte Abnahmezeitpunkt (40 min nach Hautschnitt) wurde so gewählt, dass einerseits die epidurale Blockade bei allen Patienten der Kombinationsanästhesie-Gruppe ihre maximale Ausbreitung bereits erreicht hatte, andererseits aber die Einflüsse durch die unterschiedlichen abdominalchirurgischen Operationen noch möglichst gering waren, um so nur den Einfluss der periduralen Anästhesie auf die Hämodynamik und hormonelle Reaktion während operativen Stresses untersuchen zu können. Hierbei spielt das sogenannte Eventrationssyndrom des Darmes eine Rolle, welches in verschiedenen Studien untersucht wurde (u.a. Seltzer *et al.* 1988; Seeling *et al.* 1986). Durch Zug am Mesenterium bzw. nach dessen Durchtrennung kommt es durch Freisetzung von Prostazyklin (PGI_2) zu einem Blutdruckabfall und Freisetzung vasoaktiver Hormone.

Bei der Analytik der Ang II-Plasmakonzentration ist zu beachten, dass die Messung durch eine erhöhte Kreuzreaktivität mit anderen Angiotensinen beeinflussbar ist (Nussberger *et al.* 1986). Bei einem Patienten in der Kombinationsanästhesie-Gruppe war der Ang II-Spiegel 40 Minuten nach Schnitt so hoch, dass er außerhalb des Messbereiches des Assays lag. Eine mögliche Erklärung dafür wäre, dass bei diesem Patienten der MAP 20 Minuten nach Schnitt sehr stark abgefallen war (um ca. 50% im Vergleich zum Ausgangswert). Für die Auswertung der Ang II-Plasmakonzentrationen (siehe *Abbildung 7*, Seite 39) wurde dieser Wert nicht berücksichtigt, da er einen starken Anstieg der AngII-Spiegel in der Kombinationsanästhesie-Gruppe suggeriert hätte, der bei allen anderen Patienten deutlich geringer ausgefallen war.

Die ADH-Plasmakonzentration kann durch verschiedene Faktoren beeinflusst werden. Ein wichtiger Stimulus zur ADH-Freisetzung ist der Anstieg der Plasma-Osmolalität. Aus *Tabelle 11* (Seite 45) ist ersichtlich, dass sich bei unseren Patienten die Plasmaosmolalität auf Grund der niedrigen Standardfehler der Mittelwerte zwar statistisch signifikant änderte, jedoch die Schwankungen zu gering waren, um hierdurch eine Änderung der Plasma-ADH-Spiegel zu bewirken (Robertson 1987).

Die Bestimmung der Plasmakonzentrationen von Adrenalin und Noradrenalin erfolgte mit Hilfe der Hochdruck-Flüssigkeitschromatographie. Insgesamt sind die Katecholamine sehr empfindlich gegenüber Probenaufbereitungs- und Probenlagerungsfehlern, so dass die Werte stets kritisch betrachtet werden müssen.

Bei insgesamt 5 Patienten (4 in der Kombinationsanästhesie-Gruppe und einem in der Kontrollgruppe) wurde Noradrenalin bereits vor dem dritten Blutabnahmezeitpunkt (40 min nach Schnitt) gegeben. Diese Noradrenalinwerte blieben bei der Auswertung unberücksichtigt.

Auch die Gabe von Etilefrin beeinflusst die Plasmakonzentration von Noradrenalin, da es eine Freisetzung von Noradrenalin aus sympathischen Nervenenden der Gefäßwand bewirken kann (Frost *et al.* 1980). Da nahezu alle Patienten in unserer Studie Etilefrin erhielten (siehe Seite 46), ist die Interpretation der Noradrenalinkonzentrationen schwierig. Die Tatsache, dass die Noradrenalinkonzentration in der Kombinationsanästhesie-Gruppe nach Narkoseeinleitung im Gegensatz zur Kontrollgruppe nicht abfällt (2. Abnahmezeitpunkt), lässt sich damit jedoch nicht erklären (siehe *Abbildung 9*, Seite 42). Es mussten bereits nach Einleitung der Narkose bis zum 2. Blutabnahmzeitpunkt Patienten mit Etilefrin behandelt werden. In beiden Gruppen waren es zwar gleich viele (jeweils 8 Pat.), aber die mittlere applizierte Menge war höher ($p < 0,05$) in der Kontrollgruppe ($3,5 \pm 0,8$ mg) als in der Kombinationsanästhesie-Gruppe ($2,3 \pm 0,3$ mg) und steht somit im Gegensatz zu der höheren Noradrenalinkonzentration in der Kombinationsanästhesie-Gruppe.

4.1.4 Wahl des Anästhesieverfahrens

Die lumbale Punktion des Epiduralraumes ist im Gegensatz zur thorakalen Punktion prinzipiell weniger risikobehaftet, da lumbal unterhalb des Conus medullaris punktiert wird und somit keine Gefahr der Verletzung des Rückenmarks besteht. Trotzdem wurden in unserer Studie TEAs durchgeführt, um den Patienten die bestmögliche Analgesie ohne Beinblockade zu bieten. Um eine für abdominalchirurgische Eingriffe ausreichend hohe Blockade zu erzielen, müsste bei Verwendung einer LEA die Lokalanästhetikamenge sehr hoch gewählt werden und würde immer auch zur sensiblen Blockade der Beine führen, die nicht erwünscht wäre. Das Punktionsrisiko war in unserer Studie sehr gering, da die Anlage des PDK nur durch sehr erfahrene Ärztinnen/Ärzte erfolgte. Es gab in der Klinik, in der die Studie durchgeführt wurde, bisher noch nie ernsthafte Komplikationen infolge der Anlage eines thorakalen PDK.

Die Medikamentendosierung für die PDA konnte in unserer Studie so niedrig gewählt werden (Ropivacain 0,2%), dass zwar eine für den abdominalchirurgischen Eingriff ausreichende Analgesie gewährleistet war, andererseits aber keine motorische Blockade der Beine auftrat. Das von uns verwendete Ropivacain erzeugt darüberhinaus eine geringere motorische Blockade als Bupivacain (siehe Abschnitt *1.4.3 Pharmaka für die Epiduralanästhesie*, Seite 18). Im Gegensatz zu anderen Studien, in denen ausschliesslich ein Lokalanästhetikum zur PDA eingesetzt wurde, verwendeten wir zusätzlich ein Opiat (Sufentanil 1 µg/ml). Durch die Kombination beider Substanzen kann eine bessere Analgesie

erzielt werden (Jorgensen *et al.* 2000). Durch die kontinuierliche epidurale Infusion der Medikamente wurde eine konstante Ausdehnung und Stärke der Anästhesie sichergestellt.

Das „Hochspritzen“ des PDK erfolgte in unserer Studie aus Zeitgründen erst nach Einleitung der Narkose. Der Vorteil lag hierbei auch in der besseren Vergleichbarkeit der beiden Gruppen, da die Narkose in beiden Gruppen zunächst ohne epidurale Blockade eingeleitet wurde und erst anschliessend der eigentliche zu untersuchende Faktor (Periduralanästhesie vs. keine Periduralanästhesie) eingebracht wurde. Der Nachteil war, dass die Ausbreitung der epiduralen Anästhesie nicht unmittelbar an Hand des segmentalen Ausfalls der Sensibilität überprüft werden konnte. Da jedoch eine Fehllage des Katheters auf Grund der insuffizienten Analgesie spätestens postoperativ festgestellt worden wäre und der Patient infolgedessen aus der Studie ausgeschlossen worden wäre, stellte dies keinen unmittelbaren Nachteil für die Studie dar.

4.2 Arterieller Mitteldruck, Herzfrequenz und Bispectral Index

Es ist allgemein bekannt, dass nahezu alle zur Anästhesie eingesetzten Medikamente durch Vasodilatation bzw. Abnahme des Herzminutenvolumens einen mehr oder weniger starken Blutdruckabfall bewirken können (siehe Übersichtsartikel von Barker *et al.* 1987). Ein deutlicher Abfall des Blutdrucks stellt jedoch immer eine Gefahr für den Patienten dar, da hierdurch die Organ- bzw. Gewebsperfusion beeinträchtigt wird. Aus diesem Grund sollte ein Anästhesieverfahren einen möglichst geringen kreislaufdepressiven Effekt haben, um eine größtmögliche Sicherheit für den Patienten sicherzustellen. Wie bereits erläutert wurde, stellt eine Kombinationsanästhesie eine besondere Herausforderung für die Kreislaufstabilität dar, da zum hypotensiven Effekt der Allgemeinanästhesie die Beeinträchtigung des sympathischen Nervensystems durch die thorakale Epiduralanästhesie hinzukommt.

Auch in unserer Studie verursachte die Einleitung der Narkose einen deutlichen Abfall des MAP in beiden Gruppen (siehe *Abbildung 5*, Seite 36). Nachdem der PDK hochgespritzt worden war, kam es jedoch zu keinem weiteren Abfall des MAP. Im Gegensatz dazu fanden Liem *et al.* (1992) einen stärkeren Abfall des Blutdrucks nach Narkoseeinleitung bei bereits etablierter TEA als ohne TEA. Die Resultate sind allerdings mit unserer Studie nicht vergleichbar, da 1) die Studie von Liem *et al.* an herzchirurgischen Patienten durchgeführt und 2) der Periduralkatheter bereits vor Narkoseeinleitung „hochgespritzt“ wurde. In unserer Studie wurde der PDK erst eine gewisse Zeit nach Einleitung der Narkose „hochgespritzt“, so dass zu diesem Zeitpunkt bereits eine stabile Basisnarkose bestand. Daher waren die

Blutdruckregulationsmechanismen wahrscheinlich eher in der Lage, den potentiell hypotensiven Effekt des Hochspritzens des PDK zu kompensieren und den Blutdruck annähernd konstant zu halten. Bei Liem *et al.* war der MAP kurz vor Hautschnitt (wie in unserer Studie) sowohl unter Kombinations- als auch Allgemeinanästhesie ungefähr 16-19 mmHg niedriger im Vergleich zum Ausgangs-MAP beim wachen Patienten. Es bestand also zu diesem Zeitpunkt kein Unterschied mehr zwischen den Gruppen.

Auch nach Hautschnitt blieb der MAP in beiden Gruppen weiterhin stabil bzw. wurde der MAP stabil gehalten (durch kolloidale Infusionslösung und Vasopressoren). Im weiteren Verlauf der Operation kam es unter Kombinationsanästhesie im Vergleich zur balancierten Allgemeinanästhesie nicht häufiger zu behandlungsbedürftigen Blutdruckabfällen. Das deutet darauf hin, dass unter Kombinationsanästhesie die gleiche Blutdruckstabilität erzielt werden konnte wie unter balancierter Allgemeinanästhesie und somit keine stärkere Gefährdung des Patienten hinsichtlich der Kreislaufstabilität bestand. Allerdings mussten unter Kombinationsanästhesie hierfür geringfügig mehr antihypotensive Maßnahmen ergriffen werden (siehe Diskussion Seite 66).

Die zentralvenöse Sauerstoffsättigung ist ein indirekter Parameter, um die Adäquatheit der Gewebeoxygenierung zu beurteilen (Bloos und Reinhart 2004). Da in beiden Gruppen die pulsoxymetrisch gemessene Sauerstoffsättigung 40 min nach Hautschnitt fast 100% betrug (siehe *Tabelle 10*, Seite 44), kann man davon ausgehen, dass bei allen Patienten die Organperfusion adäquat war, denn die zentralvenöse Sauerstoffsättigung lag in beiden Gruppen bei >80%.

Die Herzfrequenz sank nach Einleitung der Narkose ebenfalls in beiden Gruppen ab und stieg nach Hautschnitt wieder auf die Ausgangswerte an (siehe *Abbildung 5*, Seite 36). Die Tatsache, dass die Herzfrequenz trotz des Blutdruckabfalls infolge der Narkoseeinleitung nicht reflektorisch anstieg, kann am ehesten mit dem durch die Anästhetika beeinträchtigten Baroreflex-Mechanismus erklärt werden (Ciofolo und Reiz 1999).

Wichtig bei der Betrachtung der Hämodynamik ist auch die Tatsache, dass der Blutdruck von der endexpiratorischen Isoflurankonzentration abhängig ist: wird die Narkosetiefe erhöht, indem mehr Narkosegas gegeben wird, so fällt der Blutdruck infolge vermehrter Vasodilatation ab. Durch die Steuerung der Narkosetiefe mittels des Bispectral Index konnte in unserer Studie eine in beiden Gruppen weitgehend gleiche Narkosetiefe gewährleistet werden. Interessanterweise wurde dies in beiden Gruppen ungefähr mit der gleichen endexpiratorischen Isoflurankonzentration erreicht (siehe *Tabelle 15*, Seite 53). Die

Vermutung, dass bei einer Kombinationsanästhesie Narkosegas eingespart werden kann, konnte in unserer Studie also nicht bestätigt werden.

4.3 Angiotensin II, ADH und Endothelin

Bereits 1978 konnten Miller *et al.* Die Bedeutung des Renin-Angiotensin-Systems zur Aufrechterhaltung des Blutdrucks unter Allgemeinanästhesie zeigen. In ihren Studien kam es bei anästhesierten Ratten nach Gabe eines Ang II-Rezeptor-Antagonisten zu signifikanten Blutdruckabfällen. Diese Ergebnisse konnten auch am Menschen durch die Studie von Kataja *et al.* (1988) bestätigt werden. Es kam zu einem Anstieg der Plasma-Reninaktivität nach Einleitung einer Allgemeinanästhesie mit Halothan bzw. Isofluran. Der Vasopressin-Spiegel fiel dagegen ab. Kataja *et al.* schlussfolgerten daraus, dass es unter Halothan- bzw. Isoflurannarkose zu einer Aktivierung des RAAS kommt, um einem Blutdruckabfall entgegenzuwirken. Das Vasopressin-System scheint dagegen in diesem Falle keine Rolle für die Aufrechterhaltung des Blutdrucks unter Isoflurananästhesie zu spielen. Auch in anderen Situationen, wie z.B. Volumenmangel, Hämorrhagie, Vasodilatation oder Lagewechsel (Andrews und Brenner 1981; Sander-Jensen *et al.* 1986, Höhne *et al.* 2004, Francis *et al.* 2004) wirkt das RAAS wesentlich bei der Aufrechterhaltung des Blutdrucks mit.

Auch in unserer Studie konnte ein Anstieg der Ang II-Plasmaspiegel in beiden Gruppen nach Einleitung der Narkose beobachtet werden (siehe *Abbildung 7*, Seite 39). Intraoperativ blieben die Ang II-Plasmaspiegel sowohl unter Kombinations- als auch unter balancierter Allgemeinanästhesie konstant. Unter Kombinationsanästhesie wurde also trotz der wahrscheinlichen Beeinträchtigung der sympathischen Innervation der Niere, weiterhin ausreichend Renin ausgeschüttet. Das bestätigt die bereits im Tiermodell gefundene deutliche Erhöhung der Reninaktivität unter Hypotension bei Hunden mit denervierten Nieren (Kopp und DiBona 1984).

Im Gegensatz dazu stehen die von Hopf *et al.* (1992) gefundenen Ergebnisse, wonach unter thorakaler Epiduralanästhesie die Freisetzung von Renin zur Aufrechterhaltung des Blutdrucks inhibiert wird, während es gleichzeitig zur einer Aktivierung des Vasopressin-Systems kommt. Unter thorakaler Epiduralanästhesie, so vermuteten Hopf *et al.*, bleibt also nur das Vasopressin-System zur Aufrechterhaltung des Blutdrucks übrig. In unserer Studie blieb die Konzentration von ADH nach Einleitung der Narkose in beiden Gruppen unverändert niedrig (siehe *Abbildung 7*, Seite 39). Ein akuter Abfall des Blutdrucks, wie er durch die Einleitung der Narkose verursacht wurde, führte also zu keiner Aktivierung des

Vasopressin-Systems. Erst intraoperativ, d.h. nach Hautschnitt, kam es in beiden Gruppen zu einem deutlichen Anstieg der ADH-Konzentration, der in der Kontrollgruppe geringfügig stärker ausfiel. Die hohen ADH-Konzentrationen, die zu diesem Zeitpunkt gemessen wurden (ca. 60-80 pg/ml), lassen vermuten, dass das Vasopressin in unserer Studie weniger als Folge einer Beeinträchtigung der anderen Blutdruckregulationssysteme (Sympathisches Nervensystem und RAAS) ausgeschüttet wurde, sondern als direkte Antwort auf den chirurgischen Stressreiz. In der Studie von Hopf *et al.* stieg die ADH-Konzentration nur auf 6,0 pg/ml an. Eine Freisetzung von ADH auf Grund von Schwankungen der Plasmaosmolalität kann von uns ausgeschlossen werden, da es in beiden Gruppen zu keiner Änderung der Osmolalität kam, die den starken Anstieg der ADH-Plasmaspiegel hätte erklären können (siehe *Tabelle 11*, Seite 45).

Carp *et al.* (1994) konnten an gesunden Probanden zeigen, dass beim Menschen sowohl das RAAS, als auch das Vasopressin-System eine wichtige Rolle zur Aufrechterhaltung des Blutdrucks während lumbaler PDA spielen. Es kam nur dann zu einem Abfall des Blutdrucks, wenn sowohl das RAAS mit Hilfe eines ACE-Hemmers als auch das Vasopressin-System mit Hilfe eines V_1 -Rezeptor Antagonisten pharmakologisch blockiert wurden. Wurde nur eines der Systeme ausgeschaltet, so kam es zu keinem Abfall des Blutdrucks, wobei die Plasmakonzentration des jeweils nicht blockierten Effektorhormons (Renin bzw. Vasopressin) anstieg. Auch Ecoffey *et al.* (1985) fanden einen Anstieg der Reninaktivität unter simulierter Hypotension mit Hilfe einer Schräglagerung bei älteren Menschen, die eine lumbale Epiduralanästhesie mit einer variablen cranialen Ausdehnung der Blockade erhalten hatten.

Eine mögliche Erklärung für die unterschiedlichen Ergebnisse könnte die extrarenale Reninfreisetzung sein (Campbell 1989), wodurch trotz einer Beeinträchtigung der renalen sympathischen Innervation in anderen Geweben Renin freigesetzt werden kann. Auch die unterschiedlichen Wirkungen der jeweils verwendeten Lokalanästhetika (Bupivacain bei Hopf *et al.* und Ecoffey *et al.*, Lidocain bei Carp *et al.*) müssen berücksichtigt werden. Möglicherweise führte das in unserer Studie verwendete Ropivacain in der für die TEA verwendeten Dosierung ($7,6 \pm 0,2$ ml 0,2% Ropivacain + $0,1 \mu\text{g/ml}$ Sufentanil zum „Hochspritzen“) nicht zu einer so starken Sympathikolyse, dass die Freisetzung von Renin in gleichem Maße wie in anderen Studien inhibiert wurde. Hopf *et al.* verwendeten $7,4 \pm 0,7$ ml Bupivacain 0,75% ohne Zusatz eines Opioids.

Neben dem Renin-Angiotensin-System und dem Vasopressin spielt möglicherweise auch das Endothelin eine Rolle für die Aufrechterhaltung des Blutdrucks. Unter Ruhebedingungen führt eine Blockade der Endothelinrezeptoren zu einem leichten Blutdruckabfall sowohl bei

gesunden Menschen (Weber *et al.* 1996) als auch bei Hunden (Münter *et al.* 1999, Boemke *et al.* 2001). Picker *et al.* (2001) untersuchten den Einfluss des Endothelins auf den Blutdruck unter Epiduralanästhesie bei Hunden. Nach Blockade der Endothelin-Rezeptoren kam es sowohl ohne als auch mit Epiduralanästhesie zu einem Abfall des Blutdrucks. Ein Anstieg der Plasmakonzentration des Big-Endothelins konnte jedoch nicht festgestellt werden. Picker *et al.* schlussfolgerten daraus, dass das Endothelin zwar an der Aufrechterhaltung des Blutdrucks unter Epiduralanästhesie beteiligt ist, jedoch im Gegensatz zum Vasopressin nicht spezifisch aktiviert wird. Höhne *et al.* (2004) fanden in ihren Untersuchungen am Hund im hypotonen Volumenmangelschock, dass das Endothelin überwiegend an der mittel- bis langfristigen Blutdruckregulation beteiligt ist. Bei kurzfristigen Schwankungen des Blutdrucks, wie in unserer Untersuchung, wäre somit keine akute am Plasmaspiegel ablesbare Reaktion des Endothelins zu erwarten.

Inwieweit das Endothelin zur Blutdruckstabilität unter Kombinationsanästhesie insgesamt beiträgt, lässt sich aus den Ergebnissen unserer Studie nicht ableiten, da man hierfür das Blutdruckverhalten nach Endothelin-Rezeptorblockade untersuchen müsste.

4.4 Katecholamine (Adrenalin, Noradrenalin) und Cortisol

Sowohl die Katecholamine Adrenalin und Noradrenalin, als auch Cortisol sind als wichtige Stresshormone zu betrachten, da sie in Folge unterschiedlicher Stressreize ausgeschüttet werden. In der vorliegenden Studie zeigte sich unter balancierter Allgemeinanästhesie intraoperativ ein deutlicher Anstieg der Cortisol-Plasmakonzentration, während diese unter Kombinationsanästhesie im Vergleich zum Ausgangswert unverändert blieb (siehe *Abbildung 10*, Seite 43). Die Adrenalin-Plasmakonzentration stieg zwar intraoperativ in beiden Gruppen im Vergleich zum Ausgangswert an, jedoch war der Wert 40 min nach Schnitt in der Kontrollgruppe signifikant höher im Vergleich zur Kombinationsanästhesie-Gruppe (siehe *Abbildung 9*, Seite 42). Dies deutet darauf hin, dass die endogene intraoperative Stressantwort auf den chirurgischen Reiz unter Kombinationsanästhesie deutlich abgeschwächt war im Vergleich zur balancierten Allgemeinanästhesie. Dafür spricht ebenfalls der ausgeprägtere intraoperative Anstieg der ADH-Plasmakonzentration in der Kontrollgruppe. Es scheint also, dass die intraoperative Epiduralanästhesie eine bessere Abschirmung vor dem Schmerzreiz bietet, verglichen mit einem systemisch applizierten Opioid. Dies wurde auch für den postoperativen Einsatz des Periduralkatheters u.a. von Shir *et al.* (1994), Scott *et al.* (1996) und Brodner *et al.* (2001) gezeigt. Postoperativ konnte durch die verminderte Stressantwort die Komplikationsrate gesenkt und der postoperative Verlauf günstig beeinflusst werden

(Kehlet 1984; Kehlet 1989; Kehlet 1999; Rodgers *et al.* 2000; Buggy und Smith 1999). Möglicherweise können diese günstigen Effekte durch eine bereits intraoperativ begonnene Periduralanästhesie im Rahmen der Kombinationsanästhesie im Sinne einer präemptiven Analgesie weiter verbessert werden. Dies zu untersuchen, war jedoch nicht Gegenstand der vorliegenden Arbeit.

Auch in anderen Studien fanden sich unter Kombinationsanästhesie niedrigere Plasmaspiegel von Stresshormonen im Vergleich zur Allgemeinanästhesie. Kouraklis *et al.* (2000) fanden einen perioperativ signifikant geringer ausgeprägten Anstieg von ACTH und Cortisol unter Kombinationsanästhesie, verglichen mit einer alleinigen Allgemeinanästhesie. In einer Studie von Moore *et al.* (1995) an kardiochirurgischen Patienten zeigte sich ein Abfall der Plasmakonzentration von Adrenalin und Noradrenalin unter Kombinationsanästhesie. Cortisol als weiteres Stresshormon blieb 30 min nach Schnitt unverändert, fiel dann aber 30 min nach Anlage eines kardio-pulmonalen Bypasses auch ab, um anschließend wieder anzusteigen. Leider schloss diese Studie nur 9 Patienten ein und es wurden keine weiteren vasoaktiven Hormone gemessen. Im Gegensatz dazu fanden Harukuni *et al.* (1995) unter Kombinationsanästhesie eine Stunde nach Hautschnitt erhöhte Plasmakonzentrationen von Katecholaminen, Cortisol und ACTH, was als Hinweis auf eine gesteigerte Stressantwort gesehen werden kann. Die epidurale Analgesie erfolgte jedoch nicht kontinuierlich, sondern in Bolusinjektionen. Zudem wurden Lokalanästhetika und Opiate nicht kombiniert verwendet. Es muß bei dieser Studie daher an der Suffizienz der epiduralen Analgesie gezweifelt werden.

Der Plasmaspiegel von Noradrenalin kann mit Einschränkungen zur Beurteilung der Sympathikusaktivität herangezogen werden (Grassi und Esler 1999), wobei zu beachten ist, dass die Aussagekraft nicht sehr hoch ist. Zum einen bewirken geringe Erhöhungen der Sympathikusaktivität keinen signifikanten Anstieg der Plasma-Noradrenalinkonzentration (Esler *et al.* 1988), zum anderen repräsentiert das zirkulierende Noradrenalin nur einen Bruchteil (5-10%) der von den Nervenenden sezernierten Menge (Esler *et al.* 1990). Darüberhinaus hängt die Plasma-Konzentration von Noradrenalin nicht nur von der Freisetzungsrate, sondern auch vom Reuptake an den Nervenenden und der Gewebs-Clearance ab (Esler *et al.* 1990). Die Noradrenalin-Plasmakonzentration zeigte in der vorliegenden Studie in beiden Gruppen eine eher geringe intraoperative Steigerung im Vergleich zu den Ausgangswerten. Wahrscheinlich war die Änderung der Sympathikusaktivität zu gering, um signifikante Änderungen der Noradrenalin-Konzentrationen zu erzeugen. Die Tatsache, dass in unserer Studie auch unter

Kombinationsanästhesie noch Adrenalin freigesetzt wurde, spricht jedoch dafür, dass der adrenale Sympathikus (Th6 – L2) zumindest nicht komplett durch die Epiduralanästhesie blockiert wurde. Das heißt, dass möglicherweise auch das sympathische Nervensystem noch eine gewisse, wenn auch untergeordnete Rolle für die Aufrechterhaltung des Blutdrucks unter Kombinationsanästhesie spielte. In der Studie von Ecoffey *et al.* (1985) kam es unter einer lumbalen Epiduralanästhesie nur zu einem Abfall der Plasmakonzentration von Noradrenalin, während die Konzentration von Adrenalin unbeeinflusst blieb. Auch nach Erzeugen einer Hypotension stiegen die Plasmaspiegel von Adrenalin und Noradrenalin nicht an. Ähnlich verhielten sich die Plasmakonzentrationen in der Studie von Baron *et al.* (1986). Es kam zu einem signifikanten Abfall von Noradrenalin unter lumbaler Epiduralanästhesie, während Adrenalin nicht signifikant abfiel. Die Ergebnisse lassen ebenfalls vermuten, dass eine epidurale Blockade den Sympathikus in den anästhesierten Arealen zwar beeinträchtigt, aber nicht vollständig ausschaltet.

4.5 Volumensubstitution und Vasopressorengabe

Der perioperativen Flüssigkeitssubstitution kommt eine wichtige Bedeutung für die intraoperative hämodynamische Stabilität des Patienten zu, da ein ausreichendes intravasales Volumen für die Blutdruckstabilität und damit die adäquate Gewebsperfusion unerlässlich ist. Allein durch die Flüssigkeits- und Nahrungskarenz spätestens ab 22:00 Uhr des Tages vor dem Eingriff besteht beim Erwachsenen unmittelbar präoperativ ein Flüssigkeitsdefizit von durchschnittlich 1400 ml (Schumacher und Klotz 2001). Darüberhinaus wird der Darm für abdominalchirurgische Eingriffe mit einer Trinklösung („Endoskopielösung oral“, Apotheke Charité, Campus Virchow Klinikum, Berlin, Zusammensetzung siehe *Tabelle 17*) gereinigt, welche eine osmotische Flüssigkeitsverschiebung in das Darmlumen hinein bewirkt und die präoperative Hypovolämie noch deutlich verstärkt.

Tabelle 17: Zusammensetzung, Endoskopielösung oral

NaCl	25,2 mmol/l
KCl	10,1 mmol/l
Natriumsulfat	40,0 mmol/l
Polyethylenglykol 4000	14,8 mmol/l

Als Basis-Flüssigkeitsersatz, sowohl was den Ausgleich des präoperativen Flüssigkeitsdefizits als auch die intraoperativen Flüssigkeitsverluste angeht, hat sich die Gabe von kristalloider Vollelektrolytlösung i.v. bewährt. Alle Patienten bekamen in unserer Studie daher bereits vor der PDK-Anlage eine Vollelektrolytlösung (E153, Zusammensetzung siehe Kapitel 2.2 *Studienprotokoll und perioperatives Management*, Seite 26). In der Kombinationsanästhesie-Gruppe wurden den Patienten initial $7,0 \pm 0,6$ ml/kg E153 über 15 min und in der Kontrollgruppe $7,3 \pm 0,7$ ml/kg infundiert. Hier wurde zwar die Vorgabe des Protokolls (10 ml/kg) nicht ganz erreicht, da häufig aus Zeitgründen die PDK-Anlage erfolgte, bevor die vorgegebene Menge vollständig infundiert war. Immerhin haben aber in beiden Gruppen gleiche Bedingungen bezüglich der initialen Flüssigkeitssubstitution bestanden. Sicherlich war diese Menge nicht ausreichend, um das initiale Flüssigkeitsdefizit vollständig auszugleichen (s.o.). Auch nach Narkoseeinleitung wurde die Infusion der Vollelektrolytlösung kontinuierlich fortgesetzt. Die mittlere Infusionsgeschwindigkeit war in beiden Gruppen intraoperativ gleich. Das heißt, in beiden Gruppen wurde die gleiche Menge an kristalloider Infusionslösung benötigt (siehe *Abbildung 11*, Seite 48).

Kristalloide isotonische Infusionslösungen verteilen sich gleichmäßig im Extrazellulärraum, d.h. von 1000 ml i.v. infundierter kristalloider Infusionslösung befinden sich nach einer Stunde nur noch ca. 200-300 ml im intravasalen Raum. Das intravasale Volumen ist jedoch im Hinblick auf die Kreislaufstabilität die entscheidende Größe. Zur Flüssigkeitssubstitution bei akutem Volumenmangel sind daher kolloidale Infusionslösungen ggf. geeigneter, da sie längere Zeit im intravasalen Raum verbleiben.

Unter Narkose kommt es zu einer mehr oder weniger starken Vasodilatation, deren hypotensiver Effekt durch einen intravasalen Volumenmangel noch verstärkt wird (Rosenthal 1999). Auch in unserer Studie war es daher bei einigen Patienten erforderlich, einen akuten Blutdruckabfall mit kolloidaler Infusionslösung (HES 6%) zu behandeln. Wie aus *Abbildung 12* (Seite 48) ersichtlich ist, war zwar die erforderliche mittlere Infusionsrate bei den Patienten, die HES 6% benötigten, in beiden Gruppen gleich, jedoch war die Zahl der Patienten, die einer Behandlung mit kolloidaler Infusionslösung unterzogen wurden, unter Kombinationsanästhesie deutlich höher. Eine mögliche Erklärung dafür könnte sein, dass unter Kombinationsanästhesie, die teilweise Blockade des sympathischen Nervensystems zu einer verstärkten Vasodilatation führt. Durch die relative Hypovolämie kommt es konsekutiv unter Umständen zu einem stärkeren Blutdruckabfall, verglichen mit einer balancierten Allgemeinanästhesie.

Falls durch die Gabe der kolloidalen Infusionslösung die akute Hypotonie nicht behoben werden konnte oder die Hypotonie besonders ausgeprägt war, wurde ein kurzwirksamer Vasopressor (Etilefrin) eingesetzt. Interessanterweise gab es bei der Gabe von Etilefrin keine Unterschiede zwischen den Gruppen, weder in der Häufigkeit des Einsatzes noch in der mittleren applizierten Menge (siehe *Abbildung 13*, Seite 49). Möglicherweise bestand auch unter Kombinationsanästhesie noch eine gewisse Möglichkeit, durch die Aktivierung des RAAS einem Blutdruckabfall entgegen zu wirken, so dass im Vergleich zur balancierten Allgemeinanästhesie kein höherer Bedarf an Etilefrin bestand. Dies kann man auch an der im Vergleich zur Kontrollgruppe etwas höheren intraoperativen Angiotensin II-Plasmakonzentration in der Kombinationsanästhesie-Gruppe erkennen. Wird dagegen das RAAS durch eine Dauermedikation mit ACE-Hemmern oder AT1-Antagonisten beeinträchtigt, kann die Gefahr bestehen, dass es, insbesondere bei ausgeprägter Hypovolämie, zu Blutdruckabfällen mit einem konsekutiv erhöhten Bedarf an Vasopressoren unter Kombinationsanästhesie kommt, was in einer Übersichtsarbeit von Müllenheim und Schlack (2004) ausführlich diskutiert wird.

In der vorliegenden Studie bestand unter Kombinationsanästhesie ein höherer Bedarf an kontinuierlicher Noradrenalininfusion. In der Kombinationsanästhesie-Gruppe benötigten 8 Patienten eine kontinuierliche Noradrenalingabe, während es in der Kontrollgruppe nur 4 Patienten waren (siehe *Abbildung 14*, Seite 49). Möglicherweise war bei diesen Patienten die präoperative Hypovolämie besonders stark ausgeprägt, so dass weder die Volumensubstitution, noch die Bolusgabe eines kurzwirksamen Vasopressors die narkosebedingte Vasodilatation anhaltend kompensieren konnten. Eine andere mögliche Erklärung dafür wäre, dass bei den Patienten in der Kombinationsanästhesie-Gruppe die Blutdruckregulation stärker eingeschränkt war. Betrachtet man die intraoperativen Hormonspiegel der 8 Patienten, die kontinuierlich Noradrenalin bekamen, so fällt auf, dass bei allen Patienten (bis auf Pat. 44) die Adrenalin-Plasmakonzentrationen sehr niedrig waren (unterhalb der Nachweisgrenze des Assays). Auch die intraoperativen Cortisol-Plasmakonzentrationen waren bei diesen Patienten (außer bei Pat. 1) niedriger als die Ausgangswerte (siehe *Tabelle 18*, Seite 69).

Tabelle 18: Punktionshöhe, Cortisol- und Adrenalin-Plasmakonzentrationen vor Narkose sowie 40 min nach Schnitt (intraoperativ) von 8 Patienten der Kombinationsanästhesie-Gruppe, die eine kontinuierliche Noradrenalingabe benötigten (bei den mit * markierten Patienten wurde die Noradrenalingabe bereits vor der dritten Blutentnahme begonnen)

Pat.	Cort [nmol/l] vor Narkose	Cort [nmol/l] intraoperativ	Adr [pg/ml] vor Narkose	Adr [pg/ml] intraoperativ	Punktionshöhe PDK
1	827	849	<9,2	<9,2	Th 9/10
18	508	284	<9,2	<9,2	Th 8/9
20*	504	126	<9,2	<9,2	Th 7/8
30*	303	105	<9,2	<9,2	Th 7/8
40*	631	612	<9,2	<9,2	Th 8/9
44	369	338	51,3	27,5	Th 7/8
46	966	367	<9,2	<9,2	Th 9/10
54*	683	368	60,5	<9,2	Th 9/10

Die Punktionshöhe des Periduralkatheters bei diesen Patienten lag nicht im unteren thorakalen Bereich (Th 11/12; Th 12/ L1), so dass die fehlende intraoperative Freisetzung von Cortisol und Adrenalin wahrscheinlich nur zum Teil auf eine Beeinträchtigung der sympathischen Innervation der Nebennieren durch den epiduralen Block zurückzuführen ist.

Bei 4 Patienten der Kombinationsanästhesie-Gruppe wurde bereits vor dem dritten Blutentnahmezeitpunkt (40 min nach Hautschnitt) mit der Noradrenalininfusion begonnen (in *Tabelle 18* mit einem * markiert). Es wäre also möglich, dass die Adrenalinpiegel bei diesen Patienten nur deshalb so niedrig waren, weil durch das exogen zugeführte Noradrenalin eine gesteigerte endogene Adrenalinfreisetzung als Antwort auf die Hypotension nicht mehr erforderlich war. In *Tabelle 19* (Seite 70) sind daher die intraoperativen Adrenalin- und Cortisol-Plasmakonzentrationen der Patienten dargestellt, die vor der dritten Blutentnahme (40 min nach Hautschnitt) kein Noradrenalin und auch kein Etilefrin, welches ebenfalls die endogene hormonelle Blutdruckregulation beeinflussen haben könnte, bekommen haben (dies betraf 6 Patienten in der Kombinationsanästhesie-Gruppe und 8 Patienten in der Kontrollgruppe). Zum Vergleich sind die intraoperativen Plasmaspiegel der Patienten aufgeführt, die Etilefrin und ggf. Noradrenalin bekommen haben. Man sieht, dass bei den Patienten, die keine vasoaktiven Medikamente bekommen hatten, die Plasmaspiegel von

Adrenalin ähnlich niedrig waren (im Vergleich zur Kontrollgruppe) wie bei den restlichen Patienten. Auch die Cortisol-Plasmaspiegel blieben unbeeinflusst. Eine Auswirkung der Noradrenalin- bzw. Etilefringabe auf die Adrenalin- oder Cortisolspiegel war also nicht erkennbar.

Tabelle 19: Vergleich der intraoperativen (40 min nach Hautschnitt) Adrenalin- und Cortisol-Plasmakonzentrationen der Patienten, die Etilefrin oder Noradrenalin bekommen haben bzw. nicht bekommen haben; Mittelwerte \pm SEM

	Kombinationsanästhesie		Kontrolle	
	Pat. ohne Gabe von NA/Eti (n=6)	Pat. mit Gabe von NA/Eti (n=19)	Pat. ohne Gabe von NA/Eti (n=8)	Pat. mit Gabe von NA/Eti (n=16)
Adrenalin [pg/ml]	76,1 \pm 23,5	63,3 \pm 18,8	137,1 \pm 38,8	131,2 \pm 29,0
Cortisol [nmol/l]	585 \pm 82	495 \pm 60	762 \pm 88	698 \pm 76

Wahrscheinlich war die epidurale Anästhesie so wirkungsvoll, dass die chirurgischen Maßnahmen kaum Schmerzreiz erzeugt haben. Die gute Analgesie, dank des intraoperativen Einsatzes eines Periduralkatheters, kann also unter Umständen eine Noradrenalingabe erforderlich machen, um den Blutdruck in den anästhesiologisch gewünschten Bereich anzuheben. Da die in unserer Studie hierfür erforderlichen Noradrenalin-Dosen sehr niedrig waren ($0,08 \pm 0,01 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$) sind negative Effekte der Noradrenalingabe, z.B. auf die Nierenfunktion oder Splanchnikusperfusion, nicht zu erwarten (siehe Reviews Schetz 2002, Bellomo und Di Giantomasso 2001).

4.6 Urinausscheidung

Die Funktion der Niere besteht u.a. in der Ausscheidung harnpflichtiger Substanzen. Sie ist wesentlich in die Regulation des Wasser- und Elektrolytbestandes des Körpers involviert. Das normale Urin-Zeit-Volumen beträgt ungefähr 1 ml/h je kg Körpergewicht. Für eine normale Funktion der Niere ist eine ausreichende Organperfusion unerlässlich. Auch bei Schwankungen des mittleren arteriellen Blutdrucks (im Bereich von ca. 80-180 mmHg) ist die Niere dank der sogenannten Autoregulation in der Lage, die glomeruläre Filtrationsrate konstant zu halten. Erst bei einem Abfall des MAP unter ca. 70 mmHg, kommt es zu einer Einschränkung der glomerulären Filtrationsrate (Maddox und Brenner 1996).

Sicherlich kann allein durch die Messung der Urinausscheidung, wie sie in unserer Studie erfolgte, keine direkte Aussage bezüglich der Nierenfunktion getroffen werden. Außerdem reagiert die Niere auf hormonelle Einflüsse. Wieviel von dem primär filtrierte Harn tatsächlich ausgeschieden wird, hängt von zahlreichen tubulären Resorptionsprozessen ab. Unter anderem wird unter dem Einfluss von ADH die Wasserpermeabilität der Sammelrohre erhöht (Sasaki *et al.* 1993), wodurch mehr Wasser rückresorbiert werden kann. ADH erzeugt also eine Anti-Diurese (wie auch der Name **Anti Diuretisches Hormon** bereits ausdrückt). Da chirurgischer Stress in unserer Untersuchung zu einer direkten Ausschüttung von ADH führte, wurde also allein dadurch die Urinausscheidung intraoperativ vermindert. Weiterhin beeinflusst natürlich auch die perioperative Infusionstherapie (die Zufuhr) die Urinausscheidungsrate.

Wie aus *Abbildung 16* (Seite 51) ersichtlich, ist die Urinausscheidungsrate unter Kombinationsanästhesie vergleichbar mit der unter balancierter Allgemeinanästhesie. Da beide Gruppen intraoperativ auch die gleiche Menge Infusionslösung erhielten, kann man in etwa von einem vergleichbaren Grad der natrium- und wasserretinierenden Effekte ausgehen, welche außer durch ADH auch durch Angiotensin II (gesteigerte Natriumrückresorption) und die Katecholamine (Einfluss auf die Nierenperfusion) moduliert werden können. Der intraoperative Blutverlust war in beiden Gruppen in etwa gleich (siehe *Abbildung 15*, Seite 50), so dass auch physikalische Effekte, wie z.B. unterschiedliche Plasmavolumina keine wesentliche Rolle gespielt haben dürften. Eine starke Blutung, welche zu einer Einschränkung der Urinausscheidung führte, trat nur bei einem Patienten in der Kombinationsanästhesie-Gruppe auf. Der Bedarf an Erythrozytenkonzentraten war in beiden Gruppen gleich (siehe *Tabelle 12*, Seite 50). Der Bedarf an Frischplasma war allerdings in der Kontrollgruppe etwas höher.

Zusammenfassend lassen sich die in der Einleitung aufgestellten Fragen folgendermaßen beantworten:

1. Durch den intraoperativen Einsatz des thorakalen Periduralkatheters ist die hämodynamische Stabilität nur minimal beeinträchtigt. Der Blutdruck fiel unmittelbar nach dem Hochspritzen des PDK nicht wesentlich ab.
2. Der Bedarf an kristalloider Infusionslösung war unter Kombinationsanästhesie nicht höher als unter balancierter Anästhesie. Es mussten jedoch unter

Kombinationsanästhesie mehr Patienten mit kolloidaler Infusionslösung behandelt werden. Zwar mussten unter Kombinationsanästhesie kurzwirksame Vasopressoren nicht häufiger bzw. in größeren Mengen verabreicht werden als unter balancierter Anästhesie, der Einsatz einer kontinuierlichen, niedrig dosierten Noradrenalininfusion erfolgte unter Kombinationsanästhesie jedoch häufiger. Dies scheint vor allem eine Folge der besseren Analgesie und damit der verminderten Stressantwort unter Kombinationsanästhesie zu sein.

3. Die Blutdruckregulation ist unter thorakaler Kombinationsanästhesie geringgradig beeinträchtigt. Die intraoperativen Hormonspiegel lassen auf eine abgeschwächte endogene Stressantwort unter Kombinationsanästhesie schließen.
4. Die Urinausscheidung unter Kombinationsanästhesie unterscheidet sich nicht von der unter balancierter Anästhesie.

5 Zusammenfassung

Der Periduralkatheter wird in der Charité, Campus Virchow Klinikum, im Rahmen einer Kombinationsanästhesie bereits bei vielen abdominalchirurgischen Eingriffen eingesetzt, da auf diese Weise eine gute intra- und postoperative Analgesie erzielt werden kann und systemisch applizierte Opioide eingespart werden können. Es wird jedoch ein häufigeres Auftreten von Blutdruckabfällen unter Kombinationsanästhesie befürchtet, da eine signifikante Beeinträchtigung der Blutdruckregulation vermutet wird.

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war, herauszufinden, ob 1) die Blutdruckstabilität unter Kombinationsanästhesie vermindert und eine vermehrte Flüssigkeits- und/oder Vasopressorengabe erforderlich ist, 2) die hormonelle Blutdruckregulation unter Kombinationsanästhesie beeinträchtigt ist, 3) die intraoperative Stressantwort beeinflusst wird, und schließlich 4) die Urinausscheidung unter Kombinationsanästhesie stärker eingeschränkt ist als bei einer balancierten Allgemeinanästhesie.

In diese prospektiv randomisierte Studie wurden, nach Zustimmung durch die Ethikkommission, 55 Patienten nach mündlicher und schriftlicher Einwilligung eingeschlossen. Diese durften keine bekannten kardialen oder renalen Funktionseinschränkungen haben und keine kardiovaskulär oder immunmodulatorisch wirksamen Medikamente einnehmen. Die Patienten wurden randomisiert in zwei Gruppen eingeteilt. Eine Gruppe erhielt eine Kombination aus Allgemeinanästhesie (Isofluran/Luft) und thorakaler Epiduralanästhesie („Hochspritzen“ des PDK 30 min vor Hautschnitt mit 8 ml Ropivacain 0,2% + Sufentanil 1 µg/ml; anschließend kontinuierliche epidurale Infusion derselben Lösung mit 6 ml/h), sog. Kombinationsanästhesie-Gruppe. Die andere Gruppe (Kontrollgruppe) erhielt eine Allgemeinanästhesie (Isofluran/Luft) und Fentanyl zum Hautschnitt bzw. intraoperativ Fentanyl nach Bedarf. Blutdruck, Herzfrequenz und periphere pulsoxymetrische Sauerstoffsättigung wurden kontinuierlich aufgezeichnet. Beatmungsparameter, Urinausscheidung, Blutverlust, Körpertemperatur und ZVD wurden protokolliert. Die Narkosetiefe wurde mit Hilfe des Bispectral Index (BIS) überwacht. Der Zielwert in beiden Gruppen wurde mittels Isofluraninhalation zwischen 40 und 50 eingestellt. Blutentnahmen für Hormonanalysen, zur Bestimmung der Plasmaosmolalität sowie Messung der zentralvenösen Blutgase erfolgten vor der PDK-Anlage, unmittelbar vor „Hochspritzen“ des Periduralkatheters (bzw. zu einem äquivalenten Zeitpunkt 30 min vor Hautschnitt in der Kontrollgruppe) sowie 40 min nach Hautschnitt.

Beide Gruppen waren hinsichtlich der biometrischen Daten miteinander vergleichbar. Der MAP sank nach Narkoseeinleitung in beiden Gruppen vom Ausgangswert (wach) von 88 ± 2 mmHg (Kombinationsanästhesie-Gruppe) bzw. 91 ± 2 (Kontrollgruppe) um ca. 16-20 mmHg ab, und wurde in beiden Gruppen bis 40 min nach Hautschnitt in diesem Bereich gehalten. Die Herzfrequenz fiel unter Narkosebedingungen zunächst bis zum Hautschnitt in beiden Gruppen von $79 \pm 2 \text{ min}^{-1}$ (Kombinationsanästhesie-Gruppe, wach) bzw. $81 \pm 3 \text{ min}^{-1}$ (Kontrollgruppe, wach) um 10-17 min^{-1} ab, erreichte aber 40 min nach Schnitt in beiden Gruppen wieder den Ausgangswert. Weder der MAP noch die HF unterschieden sich zwischen den Gruppen. Die periphere Sauerstoffsättigung, die zentralvenösen Blutgase, Beatmungsparameter, Temperatur, ZVD, Blutverlust sowie Urinausscheidung unterschieden sich ebenfalls nicht zwischen den Gruppen. Der Bedarf an kristalloider Infusionslösung war in beiden Gruppen gleich. Ebenso die Häufigkeit und Menge der Applikation des kurzwirksamen Vasopressors Etilefrin. In der Kombinationsanästhesie-Gruppe wurden jedoch mehr Patienten mit kolloidaler Infusionslösung behandelt und es erhielten mehr Patienten kontinuierlich niedrig dosiertes Noradrenalin (Kombinationsanästhesie: $0,078 \pm 0,012 \text{ } \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$, balancierte Anästhesie: $0,049 \pm 0,015 \text{ } \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$). Die Angiotensin II-Plasmakonzentration stieg in der Kombinationsanästhesie-Gruppe von $7,7 \pm 1,0 \text{ pg/ml}$ (vor Narkose) auf $19,8 \pm 3,1 \text{ pg/ml}$ (40 min nach Schnitt), in der Kontrollgruppe von $8,4 \pm 1,2 \text{ pg/ml}$ auf $16,7 \pm 2,8 \text{ pg/ml}$. Die ADH-Plasmakonzentration blieb zunächst in beiden Gruppen auch nach Narkoseeinleitung niedrig, stieg dann aber bis 40 min nach Schnitt stark an (auf $58,4 \pm 16,1 \text{ pg/ml}$ in der Kombinationsanästhesie-Gruppe bzw. auf $89,5 \pm 16,9 \text{ pg/ml}$ in der Kontrollgruppe). Die intraoperative Cortisol-Plasmakonzentration entsprach in der Kombinationsanästhesie-Gruppe ungefähr dem Ausgangswert vor Narkose ($535 \pm 51 \text{ nmol/l}$ vor Narkose bzw. $517 \pm 50 \text{ nmol/l}$ 40 min nach Hautschnitt). In der Kontrollgruppe dagegen lag die Cortisol-Konzentration 40 min nach Hautschnitt signifikant höher als vor Narkose und höher als in der Kombinationsanästhesie-Gruppe ($609 \pm 46 \text{ nmol/l}$ vor Narkose bzw. $719 \pm 58 \text{ nmol/l}$ 40 min nach Hautschnitt). Die Adrenalin-Plasmakonzentration stieg intraoperativ in beiden Gruppen im Vergleich zum Ausgangswert an, jedoch war der Anstieg in der Kontrollgruppe deutlich stärker. Die Adrenalin-Konzentration war 40 min nach Schnitt in der Kontrollgruppe mit $133 \pm 23 \text{ pg/ml}$ signifikant höher als in der Kombinationsanästhesie-Gruppe mit $66 \pm 15 \text{ pg/ml}$. Die Noradrenalin-Plasmakonzentration änderte sich in beiden Gruppen intraoperativ nicht im Vergleich zum Ausgangswert.

Zusammenfassend kann man sagen, dass unter Kombinationsanästhesie im Vergleich zur balancierten Allgemeinanästhesie die intraoperative hormonelle Stressantwort deutlich abgeschwächt ist. Der Preis dafür ist, dass unter Kombinationsanästhesie etwas häufiger niedrig dosiertes Noradrenalin zum Anheben des Blutdrucks erforderlich ist. Wichtig ist unter Kombinationsanästhesie ebenfalls eine ausreichende Volumentherapie mit kolloidalen Infusionslösungen. Insgesamt gesehen wird die Blutdruckstabilität und die hormonelle Blutdruckregulation unter Kombinationsanästhesie beim Einsatz der thorakalen Periduralanästhesie im Vergleich zur balancierten Anästhesie nur wenig beeinträchtigt.

6 Literaturverzeichnis

- Agapitov AV, Haynes WG.** Role of endothelin in cardiovascular disease. *Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone-System* 2002; 3:1-15
- Andrews CE, Brenner BM.** Relative contributions of arginine vasopressin and angiotensin II to maintenance of systemic arterial pressure in the anesthetized water-deprived rat. *Circ Res* 1981; 48:254-8
- Balcells E, Merg QC, Johnson WH Jr., Oparil S, Dell'Italia LJ.** Angiotensin II formation from ACE and chymase in human and animal hearts: methods and species considerations. *Am J Physiol* 1997; 273:H1769-74
- Bard JW.** The BIS monitor: A review and technology assessment. *AANA Journal* 2001; 69(6):477-83
- Barker SJ, Gamel DM, Tremper KK.** Cardiovascular effects of anesthesia and operation. *Crit Care Clin* 1987; 3:251-68
- Baron JF, Decaux-Jacolot A, Edouard A, Berdeaux A, Samii K.** Influence of venous return on baroreflex control of heart rate during lumbar epidural anesthesia in humans. *Anesthesiology* 1986; 64:188-93
- Bellomo R, Di Giantomasso D.** Noradrenaline and the kidney: friends or foes? *Crit Care* 2001; 5:294-8
- Belmont MR, Lien CA, Quessy S, Abou-Donia MM, Abalos A, et al.** The clinical neuromuscular pharmacology of 51W89 in patients receiving nitrous oxide/opioid/barbiturate anesthesia. *Anesthesiology* 1995; 82:1139-45
- Benedict CR, Grahame-Smith DG.** Plasma noradrenaline and adrenaline concentrations and dopamine beta hydroxylase activity in patients with shock due to septicaemia, trauma, and hemorrhage. *J Med* 1978; 185:1-20
- Bergquist J, Sciubisz A, Kaczor A, Silberring J.** Catecholamines and methods for their identification and quantitation in biological tissues and fluids. *J Neurosci Methods* 2002; 113:1-13
- Bleyl U., Albrecht DM.** Kombinationsanästhesie. In: *Anästhesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie*. Band 1, Anästhesiologie. Kochs E, Krier C, Buzello W, Adams HA (Hrsg.) Georg Thieme Verlag, New York 2001
- Blomberg S, Emanuelsson H, Ricksten SE.** Thoracic epidural anesthesia and central hemodynamics in patients with unstable angina pectoris. *Anesthesia and Analgesia* 1989; 69:558-62
- Bloos F, Reinhart K.** Zentralvenöse Sauerstoffsättigung zur Abschätzung der Gewebeoxygenierung. *Dtsch Med Wochenschr* 2004; 129: 2601-4
- Bluestein LS, Stinson LW Jr, Lennon RL, Quessy SN, Wilson RM.** Evaluation of cisatracurium, a new neuromuscular blocking agent, for tracheal intubation. *Can J Anaesth* 1996; 43:925-31
- Boemke W, Hoher B, Schleyer N, Krebs MO, Kaczmarczyk G.** Hemodynamic, renal, and endocrine responses to acute ET(A) blockade at different ANG II plasma levels. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2001; 280:R1322-31
- Bonica JJ.** Innervation of the viscera in relation to nerve block. *Anesthesiology* 1968; 29:793-813
- Borghi B, Casati A, Iuorio S, Celleno D, Michael M, et al.** Frequency of hypotension and bradycardia during general anesthesia, epidural anesthesia or integrated epidural-general anesthesia for total hip replacement. *J Clin Anesth* 2002; 14:102-6
- Bourque CW, Olie SHR.** Osmoreceptors in central nervous system. *Annu Rev Physiol* 1997; 59:601-19

- Brand PH, Metting PJ, Britton SL.** Support of arterial blood pressure by major pressor systems in conscious dogs. *Am J Physiol* 1988; 255:H483-91
- Brinkmann A, Seeling W, Wolf CF, Kneiting E, Schönberger C, et al.** Vasopressor hormone response following mesenteric traction during major abdominal surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 1998; 42:948-56
- Brodner G, Van Aken H, Hertle L, Fobker M, Von Eckardstein A, et al.** Multimodal perioperative management – combining thoracic epidural analgesia, forced mobilization and oral nutrition – reduces hormonal and metabolic stress and improves convalescence after major urologic surgery. *Anesth Analg* 2001; 92:1594-600
- Brooks VL, Keil LC, Reid IA.** Role of the renin-angiotensin system in the control of vasopressin secretion in conscious dogs. *Circ Res* 1986; 58:829-38
- Buckbinder L, Robinson RP.** The glucocorticoid receptor: molecular mechanism and new therapeutic opportunities. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy* 2002; 1:127-36
- Buggy DJ, Smith G.** Epidural anaesthesia and analgesia: better outcome after major surgery? Growing evidence suggests so. *BMJ* 1999; 319:531-2
- Butler MJ, Britton BJ, Wood WG, Mainwaring-Burton R, Irving MH.** Plasma catecholamine concentrations during operation. *Br J Surg* 1977; 64:786-90
- Campbell DJ.** Extrarenal renin and blood pressure regulation. An alternative viewpoint. *Am J Hypertens* 1989;2:266-75.
- Carp H, Vadhera R, Jayaram A, Garvey D.** Endogenous vasopressin and renin-angiotensin systems support blood pressure after epidural block in humans. *Anesthesiology* 1994; 80:1000-7
- Casati L, Fernandez-Galinski S, Barrera E, Pol O, Puig MM.** Isoflurane requirements during combined general/epidural anesthesia for major abdominal surgery. *Anesth Analg* 2002; 94:1331-7
- Cederholm I, Ackerman B, Evers H.** Local analgesic and vascular effects of intradermal ropivacaine and bupivacaine in various concentrations with and without adrenaline in man. *Acta Anaesthesiol Scand* 1994; 38:322-7
- Ciofolo MJ, Reiz S.** Circulatory effects of volatile anesthetic agents. *Minerva Anesth* 1999; 65:232-8
- Davies MJ, Silbert BS, Mooney PJ, Dysart RH, Meads AC.** Combined epidural and general anaesthesia versus general anaesthesia for abdominal aortic surgery: a prospective randomised trial. *Anaesth Intens Care* 1993; 21:790-4
- Dzau VJ, Bernstein K, Celermajer D, Cohen J, Dahlof B, et al.** Pathophysiologic and therapeutic importance of tissue ACE: a consensus report. *Cardiovasc Drugs Ther* 2002; 16:149-60
- Ecoffey C, Edouard A, Pruszczyński W, Taly E, Samii K.** Effects of epidural anesthesia on catecholamines, renin activity and vasopressin changes induced by tilt in elderly men. *Anesthesiology* 1985; 62:294-7
- Esler M, Jennings G, Korner P, Willet J, Dudley F, et al.** Assessment of human sympathetic nervous system activity from measurements of norepinephrine turnover. *Hypertension* 1988; 11:3-20
- Esler M, Jennings G, Lambert G, Meredith I, Home M, Eisenhofer G.** Overflow of catecholamines neurotransmitters to the circulation: source, fate and functions. *Physiol Rev* 1990; 70:963-85
- Fisher DM.** Clinical pharmacology of neuromuscular blocking agents. *Am J Health-Syst Pharm* 1999; 56:4-9 (Suppl. 1)
- Francis RC, Höhne C, Kaczmarczyk G, Boemke W.** Effect of angiotensin II and endothelin-1 receptor blockade on the haemodynamic and hormonal changes after acute blood loss and after retransfusion in conscious dogs. *Acta Physiol Scand* 2004;180:319-28
- Frost BR, Frewin DB, Downey JA.** The effect of sympathomimetic agents on noradrenaline

efflux from a blood vessel. *Eur J Pharmacol* 1980; 67:85-9.

Galie N, Manes A, Branzi A. The endothelin system in pulmonary arterial hypertension. *Cardiovasc Res* 2004; 61:227-37

Gavras H, Hatzinikolaou P, North WG, Bresnahan M, Gavras I. Interaction of the sympathetic nervous system with vasopressin and renin in the maintenance of blood pressure. *Hypertension* 1982; 4:400-5

Glass P, Bloom M, Kearse L, Rosow C, Sebel P, Manberg P. Bispectral analysis measures sedation and memory effects of propofol, midazolam, isoflurane and alfentanil in healthy volunteers. *Anesthesiology* 1997; 86:836-47

Graf BM, Abraham I, Eberbach N, Kunst G, Stowe DF, Martin E. Differences in cardiotoxicity of bupivacaine and ropivacaine are the result of physicochemical and stereoselective properties. *Anesthesiology* 2002; 96:1427-34

Grassi G, Esler M. How to assess sympathetic activity in humans. *J Hypertens* 1999; 17:719-34

Gray GA. Generation of endothelin. In: Gray GA, Webb DJ (Hrsg.) *Molecular Biology and Pharmacology of the Endothelins*. Austin: RG Landes; 1995:13-32

Handley GH, Silbert BS, Mooney PH, Schweitzer SA, Allen NB. Combined general and epidural anesthesia versus general anesthesia for major abdominal surgery: postanesthesia recovery characteristics. *Reg Anesth* 1997; 22:435-41

Harukuni I, Yamaguchi H, Sato S, Naito H. The comparison of epidural fentanyl, epidural lidocaine and intravenous fentanyl in patients undergoing gastrectomy. *Anesth Analg* 1995; 81: 1169-74

Haynes WG, Ferro CE, O'Kane K, Somerville D, Lomax CL, Webb DJ. Systemic endothelin receptor blockade decreases peripheral vascular resistance and blood pressure in man. *Circulation* 1996; 93:1860-70

Hempel V. 60 Jahre Thiopental. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 1994; 29:400-7

Hofbauer KG, Studer W, Mah SC, Michel JB, Wood JM, Stalder R. The significance of vasopressin as a pressor agent. *J Cardiovasc Pharmacol* 1984; 6:429-38

Höhne C, Vogler P, Frerking I, Francis RC, Swenson ER, et al. Hemorrhage during isoflurane-nitrous oxide anesthesia: effects of endothelin-A or angiotensin II receptor blockade or both. *Anesthesiology* 2004;100:885-93

Holte K, Foss NB, Svensen C, Lund C, Madsen JL, Kehlet H. Epidural anesthesia, hypotension, and changes in intravascular volume. *Anesthesiology* 2004; 100:281-6

Holte K, Kehlet H. Epidural anaesthesia and analgesia – effects on surgical stress responses and implications for postoperative nutrition. *Clin Nutr* 2002; 21:199-206

Hopf HB, Arand D, Peters J. Sympathetic blockade by thoracic epidural anaesthesia suppresses renin release in response to hypotension but activates the vasopressin system. *Eur J Anaesthesiol* 1992; 9:63-9

Hopf HB, Weißbach B, Peters J. High thoracic segmental epidural anesthesia diminishes sympathetic outflow to the legs, despite restriction of sensory blockade to the upper thorax. *Anesthesiology* 1990; 73:882-9

Husain MK, Fernando N, Shapiro M, Kagan A, Glick SM. Radioimmunoassay of arginine vasopressin in human plasma. *J Clin Endocrinol Metab* 1973; 37:616-25.

Ibrahim AE, Taraday JK, Kharasch ED. Bispectral index monitoring during sedation with sevoflurane, midazolam, and propofol. *Anesthesiology* 2001; 95:1151-9.

Inoue A, Yanagisawa M, Takura Y, Mitsui Y. The human preproendothelin-1 gene. *J Biol Chem* 1989; 264:14954-9

Inturrisi CE. Clinical pharmacology of opioids for pain. *Clin J Pain* 2002; 18:S3-13.

Jaattela A, Alho A, Avikainen V, Karaharju E, Kataja V, et al. Plasma catecholamines in severely injured patients: A prospective study on 45 patients with multiple injuries. *Br J Surg*

1975; 62:177-81

Johansen JW, Sebel PS. Development and clinical application of electroencephalographic bispectrum monitoring. *Anesthesiology* 2000; 93:1336-44

Jorgensen H, Wetterslev J, Moiniche S, Dahl JB. Epidural local anaesthetics versus opioid-based analgesic regimens on postoperative gastrointestinal paralysis, PONV and pain after abdominal surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; 4:CD001893

Kataja J, Viinamäki O, Ponnonen R, Kaukinen S. Renin-angiotensin-aldosterone system and plasma vasopressin in surgical patients anaesthetized with halothane or isoflurane. *Eur J Anaesth* 1988; 5:121-9

Kehlet H. Acute pain control and accelerated postoperative surgical recovery. *Surg Clin North Am* 1999; 79:431-43

Kehlet H. Epidural analgesia and the endocrine metabolic response to surgery: Update and perspectives. *Acta Anaesthesiol Scand* 1984; 28:125-7

Kehlet H. Surgical stress: The role of pain and analgesia. *Br J Anaesth* 1989; 63: 189-95

Kopp UC, DiBona GF. Interaction between epinephrine and renal nerves in control of renin secretion rate. *Am J Physiol* 1986; 250:F999-1007

Kopp UC, DiBona GF. Interaction between neural and nonneural mechanisms controlling renin secretion rate. *Am J Physiol* 1984; 246:F620-6

Kotrly KJ, Ebert TJ, Vucins E, Iglar FO, Barney JA, Kampine JP. Baroreflex control of heart rate during isoflurane anesthesia in humans. *Anesthesiology* 1984; 60:173-9

Kouraklis G, Glinavou A, Raftopoulos I, Alevisou V, Lagos G, Karatzas G. Epidural analgesia attenuates the systemic stress response to upper abdominal surgery: a randomised trial. *Int Surg* 2000; 85:353-7

Liem TH, Hasenbos MA, Booij LH, Gielen MJ. Coronary artery bypass grafting using two different anaesthetic techniques. II. Postoperative outcome. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1992; 6:156-61

Liem TH, Hasenbos MA, Booij LH, Gielen MJ. Coronary artery bypass grafting using two different anaesthetic techniques. I. Hemodynamic results. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1992; 6:148-55

Litz R, Bleyl JU, Frank M, Albrecht DM. Kombinierte Anästhesieverfahren. *Anästhesist* 1999; 48:359-72

Loscar M, Conzen P. Inhalationsanästhetika. In: *Die Anästhesiologie*. Roissant R, Werner C, Zwißler B (Hrsg.) Springer Verlag, Berlin 2004

Maddox DA, Brenner BM. Glomerular ultrafiltration. In: *The Kidney*. Saunders, Philadelphia 1996

Mather LE, Duke CC, Ladd LA, Copeland SE, Gallagher G, Chang DH. Direct cardiac effects of coronary site-directed thiopental and its enantiomers: a comparison to propofol in conscious sheep. *Anesthesiology* 2004; 101:354-64

Mellinghoff H, Diefenbach Ch. Die klinische Pharmakologie von Cisatracurium. *Anästhesist* 1997; 46:481-5

Miller ED, Longnecker DE, Peach MJ. The regulatory function of the renin-angiotensin system during general anesthesia. *Anesthesiology* 1978; 48:399-403

Moiniche S, Kehlet H, Dahl JB. A qualitative and quantitative systematic review of preemptive analgesia for postoperative pain relief. *Anesthesiology* 2002; 96: 725-41

Moore CM, Cross MH, Desborough JP, Burrin JM, Macdonald IA, Hall GM. Hormonal effects of thoracic extradural analgesia for cardiac surgery. *Br J Anesth* 1995; 75:387-93

Müllenheim J, Schlack W. Perioperative Therapie mit Betablockern und ACE-Hemmern: Wann – wann nicht? *Anästh Intensivmed* 2004; 45:607-19

Münter K, Ehmke H, Kirchengast H. Maintenance of blood pressure in normotensive dogs by endothelin. *Am J Physiol* 1999; 45:H1022-7

Norris EJ, Beattie C, Perler BA, Martinez EA, Meinert CL, et al. Double-masked

- randomised trial comparing alternate combinations of intraoperative anesthesia and postoperative analgesia in abdominal aortic surgery. *Anesthesiology* 2001; 95:1054-67
- Nussberger J, Brunner DB, Waeber B, Brunner HR.** Octapeptide- specific and sensitive assay for angiotensin II in plasma. *Int J Environ Anal Chem* 1986; 25:257-68.
- Nussey SS, Page SR, Ang VT, Jenkins JS.** The response of plasma oxytocin to surgical stress. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1988; 28:277-82
- Parati G, Bilo G, Mancia G.** Blood pressure measurement in research and in clinical practice: recent evidence. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2004; 13:343-57
- Persson AE, Ollerstam A, Liu R, Brown R.** Mechanisms for macula densa cell release of renin. *Acta Physiol Scand* 2004; 181:471-4
- Peters J, Schlaghecke R, Thouet H, Arndt JO.** Endogenous vasopressin supports blood pressure and prevents severe hypotension during epidural anesthesia in conscious dogs. *Anesthesiology* 1990; 73:694-702
- Petrie MC, Padmanabhan N, McDonald JE, Hillier C, Connell JM, McMurray JJ.** Angiotensin converting enzyme (ACE) and non-ACE dependent angiotensin II generation in resistance arteries from patients with heart failure and coronary heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37:1056-61
- Picker O, Schindler AW, Scheeren TWL.** Endogenous endothelin and vasopressin support blood pressure during epidural anesthesia in conscious dogs. *Anesth Analg* 2001; 93:1580-6
- Rawlinson WA, Loach AB, Benedict CR.** Changes in plasma concentration of adrenaline and noradrenaline in anaesthetized patients during sodium nitroprusside-induced hypotension. *Br J Anaesth* 1978; 50:937-43
- Robertson GL, Aycinena P, Zerbe RL.** Neurogenic disorders of osmoregulation. *Am J Med* 1982; 72:339-53
- Robertson GL.** Physiology of ADH secretion. *Kidney Int Suppl* 1987; 21:S20-6
- Rodgers A, Walker N, Schug S, McKee A, Kehlet H, et al.** Reduction of postoperative mortality and morbidity with epidural or spinal anaesthesia: results from overview of randomised trials. *BMJ* 2000; 321: 1493-7
- Roscow CE, Moss J, Philbin DM, et al.** Histamine release during morphine and fentanyl anesthesia. *Anesthesiology* 1982; 56:93-6
- Rosenthal MH.** Intraoperative fluid management—what and how much? *Chest* 1999; 115:106S-12.
- Rosol TJ, Yarrington JT, Latendresse J, Capen CC.** Adrenal gland: Structure, function and mechanisms of toxicity. *Toxicol Pathol* 2001; 29:41-8
- Rosow CE, Philbin DM, Keegan CR, Moss J.** Hemodynamics and histamine release during induction with sufentanil or fentanyl. *Anesthesiology* 1984; 60:489-91
- Sander-Jensen K, Secher NH, Astrup A, Christensen NJ, Giese J, et al.** Hypotension induced by passive head-up tilt: endocrine and circulatory mechanisms. *Am J Physiol* 1986; 251:R742-8
- Sasaki S, Fushimi K, Uchida S, Marumo F.** Cloning and expression of two renal transport proteins which are involved in urinary concentrating mechanisms: collecting duct water channel and thin ascending limb chloride channel. 1993 In: Gross P, Richter D, Robertson GL (Hrsg.) *Vasopressin*. Libbey Eurotext, Paris: 325-336
- Schetz M.** Vasopressors and the Kidney. *Blood Purif* 2002; 20:243-51
- Schnitzler M, Kilbride MJ, Senagore M.** Effect of epidural analgesia on colorectal anastomosis healing and colonic motility. *Reg Anesth* 1992; 17:143-7
- Schumacher J, Klotz KF.** Perioperative infusion therapy. *Anaesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2001; 36:225-42
- Scott DA, Chamley DM, Mooney PH, Deam RK, Mark AH, Hagglof B.** Epidural ropivacaine infusion for postoperative analgesia after major lower abdominal surgery: a dose finding study. *Anesth Analg* 1995; 81:982-6

- Scott DB, Lee A, Fagan D, Bowler GMR, Bloomfield P, Lundh R.** Acute toxicity of ropivacaine compared with that of bupivacaine. *Anesth Analg* 1989; 69:563-9
- Scott NB, James K, Murphy M, Kehlet H.** Continuous thoracic epidural analgesia versus combined spinal/thoracic epidural analgesia on pain, pulmonary function and the metabolic response following colonic resection. *Acta Anaesthesiol Scand* 1996; 40:691-6
- Scott NB, Turfrey DJ, Ray DAA, Nzewi O, Sutcliffe NP, et al.** A prospective randomised study of the potential benefits of thoracic epidural anesthesia and analgesia in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Anesth Analg* 2001; 93:528-35
- Seeling W, Heinrich H, Oettinger W.** The eventration syndrome: prostacyclin liberation and acute hypoxemia due to eventration of the small intestine. *Anaesthesist* 1986; 35:738-43
- Seltzer JL, Goldberg ME, Larijani GE, Ritter DE, Starsnic MA, et al.** Prostacyclin mediation of vasodilation following mesenteric traction. *Anesthesiology* 1988; 68:514-8
- Share L.** Role of vasopressin in cardiovascular regulation. *Physiol Rev* 1988; 68:1248-84
- Shir Y, Raja SN, Frank SM.** The effect of epidural versus general anesthesia on postoperative pain and analgesic requirements in patients undergoing radical prostatectomy. *Anesthesiology* 1994; 80:49-56
- Stevens WC, Cromwell TH, Halsey MJ, et al.** The cardiovascular effects of a new inhalation anesthetic, forane, in human volunteers at constant arterial carbon dioxide tension. *Anesthesiology* 1971; 35:8-16
- Tassani P, Martin K, Janicke U, Ott E.** Bolus administration of eltanolone, thiopental, or etomidate does not affect systemic vascular resistance during cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1997; 11:562-4
- Vernon JM, Lang E, Sebel PS, Manberg P.** Prediction of movement using bispectral electroencephalographic analysis during Propofol/Alfentanil or Isoflurane/Alfentanil anesthesia. *Anesth Analg* 1995; 80:780-5
- Wagenaar LJ, Voors AA, Buikema H, van Gilst WH.** Angiotensin receptors in the cardiovascular system. *Can J Cardiol* 2002; 18:1331-9
- Wagner K.** Regionalanästhesie. In: *Anästhesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie*. Band 1, Anästhesiologie. Kochs E, Krier C, Buzello W, Adams HA (Hrsg.) Georg Thieme Verlag, New York 2001
- Webb DJ, Strachan FE.** Clinical experience with endothelin antagonists. *Am J Hypertens* 1998; 11:71-79
- Weber C, Schmitt R, Birnboeck H, Hopfgartner G, van Marle SP, et al.** Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the endothelin-receptor antagonist bosentan in healthy human subjects. *Clin Pharmacol Therapeut* 1996; 60:124-37
- Weicker H, Feraudi M, Hagele H, Pluto R.** Electrochemical detection of catecholamines in urine and plasma after separation with HPLC. *Clin Chim Acta* 1984; 141:17-25
- Whiteside JB, Wildsmith JAW.** Developments in local anaesthetic drugs. *Br J Anaesth* 2001; 87:27-35
- Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S, Tomobe Y.** A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature* 1988; 332:411-5
- Yeager MP, Glass DD, Neff RK, Brinck-Johnsen T.** Epidural anesthesia and analgesia in high-risk surgical patients. *Anesthesiology* 1987; 66:729-35

7 Anhang

7.1 Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen

ACE	Angiotensin-Converting-Enzyme
ACTH	Adreno-Corticotropes Hormon
ADH	Anti-Diuretisches-Hormon = Vasopressin
Adr	Adrenalin
Ang II	Angiotensin II
BGA	Blutgasanalyse
BIS	Bispectral Index
Cort	Cortisol
ET	Endothelin
Eti	Etilefrin
HES	Hydroxyethylstärke
HF	Herzfrequenz
KHK	Koronare Herzkrankheit
i.v.	intravenös
LEA	Lumbale Epiduralanästhesie
MAP	mean arterial blood pressure = mittlerer arterieller Blutdruck
NA	Noradrenalin
PDA	Periduralanästhesie
PDK	Periduralkatheter
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
SEM	standard error of mean = Standardfehler des Mittelwertes
TEA	Thorakale Epiduralanästhesie
vs	versus = im Vergleich zu
ZVD	Zentralvenöser Druck
ZVK	Zentralvenöser Katheter

7.2 Zustimmung der Ethikkommission

Charité

UNIVERSITÄTSKLINIKUM · MEDIZINISCHE FAKULTÄT DER HUMBOLDT-UNIVERSITÄT ZU BERLIN

CHARITÉ · D-13344 BERLIN

CAMPUS VIRCHOW-KLINIKUM

Herrn Prof. Dr. Falke
Charité – Medizinische Fakultät der
Humboldt-Universität zu Berlin
Campus Virchow-Klinikum
Klinik f. Anästhesiologie und operative
Intensivmedizin
Augustenburger Platz 1
13353 Berlin

Ethikkommission
Vorsitzender: Prof. Dr. med. H. Eichstädt
Geschäftsstelle: Ass. jur. Ch. von Dewitz
Telefon: (0 30) 450-570024
Telefax: (0 30) 450-570988
E-Mail: christian.von_dewitz@charite.de

vD 24. September 2002

Betr.: „Intraoperative Kombination von Epidural- und Allgemeinanästhesie“
Antragsnummer: 139/2002
Vorg.: Schreiben v. 12.09.2002

Sehr geehrter Herr Professor Falke, sehr geehrter Herr Dr. Fritz,

hiermit bestätigen wir, dass Ihr o.g. Antrag in der 291. Sitzung der Ethikkommission am 19.09.2002 beraten wurde.

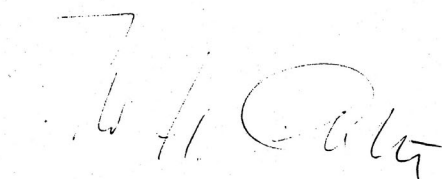
Die Ethikkommission stimmt dem o.g. Vorhaben als ethisch vertretbar zu.

Für die Durchführung des o.g. Vorhabens wünschen wir Ihnen viel Erfolg und bitten um Übersendung eines Abschlussberichtes, ggf. in Form eines Sonderdruckes.

Nachfolgend aufgeführte Mitglieder der Ethikkommission haben an der Beratung des o.g. Vorhabens teilgenommen:

Herr Prof. Dr. Eichstädt, Herr Prof. Dr. jur. Seeland, Herr Prof. Dr. H. Helge, Herr PD Dr. Laube, Herr Dr. Dr. Sonnenfeld, Frau Dr. Küchler, Frau Dr. Felderhoff, Frau Berton

Mit freundlichen Grüßen



Prof. Dr. H. Eichstädt
Vorsitzender

HAUSANSCHRIFT: UNIVERSITÄTSKLINIKUM CHARITÉ · MEDIZINISCHE FAKULTÄT DER HUMBOLDT-UNIVERSITÄT ZU BERLIN
Augustenburger Platz 1 · D-13353 Berlin · Telefon: 030 / 450 - 50 · Internet: www.charite.de
Bankverbindung: Dresdner Bank · BLZ 120 800 00 · Konto 0 108 116 000

7.3 Muster eines Patienten-Aufklärungsbogens

CHARITÉ – UNIVERSITÄTSMEDIZIN BERLIN

CAMPUS VIRCHOW-KLINIKUM

CHARITÉ • D-13353 BERLIN

Klinik für Anästhesiologie und
operative Intensivmedizin
GD Prof. Dr. K. Falke

Telefon (030) 450 551012

Telefax (030) 450 551905

Patienteninformation für die Teilnahme an zur Teilnahme an einer Studie über die **Intraoperative Kombination von Epidural- und Allgemeinanästhesie**

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient unserer Klinik,

Sie haben sich angesichts Ihrer bevorstehenden Operation für die postoperative Schmerztherapie über einen Epiduralkatheter entschieden.

Seit vielen Jahren wird die Epiduralanalgesie (Schmerztherapie über einen Epiduralkatheter) zur Behandlung von Schmerzen **nach** großen Operationen angewendet. Seit einiger Zeit wird dieses Verfahren auch zur Behandlung der Schmerzen **während** der Operation benutzt. Dabei wird eine Vollnarkose mit der Epiduralanalgesie kombiniert. Bei **beiden** Verfahren handelt es sich um Standardverfahren, die an unserer Klinik seit mehreren Jahren eingesetzt werden.

Wir möchten mit dieser Untersuchung die Frage klären, ob die Nutzung des Epiduralkatheters **während** der Operation bestimmte Vorteile für die Verträglichkeit großer Eingriffe bringt (Geht es unseren Patienten besser, wenn wir schon während der Operation den Epiduralkatheter benutzen?). Dazu werden wir Sie - falls Sie sich zur Teilnahme an dieser Untersuchung bereit erklären - nach dem Zufallsprinzip einer von zwei Gruppen zuordnen. In jedem Fall erhalten Sie den Epiduralkatheter schon vor Beginn der Narkose und werden nach der Operation durch unseren Akutschmerzdienst betreut. In der Gruppe A erhalten die Patienten zusätzlich zu der Vollnarkose Schmerzmittel über den Epiduralkatheter, in der Gruppe B wird der Epiduralkatheter erst nach der Operation zur Schmerztherapie benutzt. In beiden Fällen ist - wie bei jeder Narkose - gewährleistet, dass Sie ausreichend Schmerzmittel bekommen. Die Risiken, Nebenwirkungen und Komplikationen, die mit dem Einsatz des Epiduralkatheters verbunden sind und die Ihnen Ihr Narkosearzt oder Ihre Narkoseärztin erklärt hat, sind unabhängig davon, welcher Untersuchungsgruppe Sie zugeordnet werden.

Sofern Sie in die Teilnahme an der Untersuchung einwilligen, werden Ihre im Rahmen der o.g. Studie von den Studienärzten erhobenen Daten wie folgt verarbeitet: Ihr Name und Geburtsdatum werden auf der Einwilligungserklärung vermerkt. Diese Angaben bleiben beim Studienarzt. Die im Rahmen der o.g. Studie erhobenen Angaben über Ihre Gesundheit bzw. Krankheit, werden von den Studienärzten getrennt von Ihren persönlichen Angaben handschriftlich und/oder elektronisch aufgezeichnet und mit einer Kennziffer versehen, die nur den Studienärzten eine Zuordnung der Krankheits- bzw. Gesundheitsdaten zu Ihrer Person ermöglicht. Soweit jedoch die im Rahmen der o.g. Studie ermittelten Daten für die Diagnose Ihrer Erkrankung bzw. Ihre weitere Behandlung wichtig sind, werden diese auch in Ihre Krankenakte aufgenommen.

CHARITÉ – UNIVERSITÄTSMEDIZIN BERLIN

Gemeinsame Einrichtung von Freier Universität Berlin und Humboldt-Universität zu Berlin
Körperschaft des Öffentlichen Rechts

Augustenburger Platz 1 • D-13353 Berlin • Telefon: 030/450-50 • Internet: www.charite.de

Die außerhalb Ihrer Krankenakte aufgezeichneten Daten werden fünf Jahre, die in die Krankenakte aufgenommenen Daten 30 Jahre aufbewahrt und danach gelöscht bzw. vernichtet. Die für den Zweck der o.g. Studie entnommenen Blutproben werden nach Beendigung der Studie vernichtet.

Sie haben das Recht, Auskunft über die Sie betreffenden aufgezeichneten Angaben und die Ergebnisse Ihrer Untersuchung bzw. Behandlung zu verlangen, soweit dies nicht aus technischen Gründen niemandem mehr möglich ist. Sie können bei unrichtiger Aufzeichnung von Angaben, die Ihre Person betreffen, auch eine Berichtigung dieser Angaben verlangen. Sollten Sie einer Weiterverarbeitung Ihrer Daten widersprechen, werden keine weiteren Daten über Ihre Person zum Zweck der o.g. Studie erhoben und aufgezeichnet. Die bis zu diesem Zeitpunkt vorhandenen Daten müssen aber möglicherweise aus Gründen der Sicherheit anderer Studienteilnehmer/-innen und der Wahrung gesetzlicher Dokumentationspflichten weiter verarbeitet werden. Gleiches gilt für eine von Ihnen verlangte Löschung der Sie betreffenden Angaben.

Die Ergebnisse der o.g. Studie werden ohne Bezugsmöglichkeit auf Ihre Person voraussichtlich in einer medizinischen Fachzeitschrift veröffentlicht.

Für diese Studie besteht Versicherungsschutz im Rahmen der Betriebshaftpflichtversicherung der Charité bei der Feuerversicherungsgesellschaft, Am Karlsbad 4-5, 10785 Berlin (Police-Nr. 2222-016.925.716). Gesundheitliche Schäden, die im Zusammenhang mit der Studie stehen sind unverzüglich den Studienärzten und der genannten Versicherung zu melden.

Die Teilnahme an dieser Studie ist freiwillig. Sie können jederzeit und ohne Angaben von Gründen Ihre Einwilligung zur Teilnahme an dieser Studie widerrufen. Bei Widerruf der Einwilligung entstehen Ihnen keinerlei Nachteile und Sie erhalten weiterhin alle erforderlichen medizinischen Maßnahmen. Ihre Daten werden dann gelöscht.

Für Fragen stehen wir Ihnen unter der oben angegebenen Anschrift und Telefonnummer zur Verfügung. Sollten Sie sich zur Teilnahme an der Untersuchung bereit erklären, bitten wir Sie, die umseitige Einverständniserklärung zu unterschreiben.

Vielen Dank für Ihre geschätzte Mitarbeit!

Dr. med. Georg Fritz

Prof. Dr. med. K. Falke

Patientenaufkleber

Ich habe die Patienteninformation zum Verbleib erhalten, gelesen und verstanden.

Berlin, den

Unterschrift der Patientin/des Patienten

7.4 Muster einer Patienten-Einwilligungserklärung

CHARITÉ – UNIVERSITÄTSMEDIZIN BERLIN

CAMPUS VIRCHOW-KLINIKUM

CHARITÉ • D-13353 BERLIN

Klinik für Anästhesiologie und
operative Intensivmedizin
GD Prof. Dr. K. Falke

Telefon (030) 450 551012

Telefax (030) 450 551905

Einwilligungserklärung zur Teilnahme an einer Studie über die **Intraoperative Kombination von Epidural- und** **Allgemeinanästhesie**

Frau/Herr:
(Vorname) (Nachname)

Geboren am

Ich wurde von Dr. über die Untersuchung umfassend aufgeklärt. Alle Fragen wurden mir hinreichend beantwortet. Mir ist bekannt, daß die Teilnahme freiwillig ist und daß ich meine Zustimmung jederzeit ohne Angabe von Gründen widerrufen kann, ohne dass dadurch Nachteile für mich entstehen.

Ich stimme ferner zu, daß die im Rahmen der Untersuchung erhobenen Daten anonymisiert gespeichert und zu wissenschaftlichen Zwecken verarbeitet werden. Die Vertraulichkeit der Daten bleibt dabei gewahrt. Die Patienteninformation habe ich erhalten, gelesen und verstanden.

.....
(Ort und Datum)

.....
(Unterschrift des Patienten)

Für den aufklärenden Arzt

Ich bestätige, daß der Patient sein Einverständnis zur Teilnahme an der Studie gegeben hat, nachdem er die Studieninformation gelesen hat und Gelegenheit hatte, alle Fragen zur Untersuchung mit mir zu besprechen.

.....
(Ort und Datum)

.....
(Unterschrift des Arztes)

CHARITÉ – UNIVERSITÄTSMEDIZIN BERLIN
Gemeinsame Einrichtung von Freier Universität Berlin und Humboldt-Universität zu Berlin
Körperschaft des Öffentlichen Rechts
Augustenburger Platz 1 • D-13353 Berlin • Telefon: 030/450-50 • Internet: www.charite.de

7.5 Danksagung

Herr PD Dr. Willehad Boemke hat durch zahlreiche konstruktive Hinweise wesentlich zur Fertigstellung dieser Arbeit beigetragen. Frau OÄ Dr. Claudia Höhne danke ich ganz herzlich für ihre Betreuung und Hilfsbereitschaft während meiner gesamten Tätigkeit und der Auswertung der Studie. Ebenso danke ich Herrn OA Dr. Georg Fritz, der den Anstoß für diese Studie gegeben hat und während der Durchführung der Studie immer ein offenes Ohr bei Fragen oder Problemen hatte.

Bedanken möchte ich mich auch bei allen Mitarbeitern der Arbeitsgruppe Experimentelle Anästhesie, besonders bei Frau Birgit Brandt und Frau Daniela Bayerl für die Mithilfe bei der Aufarbeitung der Plasmaproben. Herzlich bedanken möchte ich mich bei Frau Gisela Kaufmann, die mir einen Arbeitsplatz und Arbeitsmaterial im Notfalllabor der Station 8i, Campus Virchow Klinikum, zur Verfügung gestellt hat.

Mein Dank gilt auch den Patientinnen und Patienten, die sich zur Teilnahme an der Studie bereit erklärt haben, sowie dem Anästhesie-Pflegepersonal des Allgemeinchirurgischen Operationstraktes am Campus Virchow Klinikum und natürlich den Ärztinnen und Ärzten, durch deren aktive Hilfe die praktische Durchführung der Untersuchung erst ermöglicht wurde.

7.6 Eidesstattliche Erklärung

Ich, Anton Dick, erkläre, dass ich die in Berlin an der Medizinischen Fakultät Charité, Universitätsmedizin Berlin, eingereichte Dissertation mit dem Titel:

„Kombinationsanästhesie vermindert die Stressantwort auf chirurgischen Reiz – Untersuchung von hämodynamischen und hormonellen Regulationsvorgängen im Vergleich zur Allgemeinanästhesie“

in der Arbeitsgruppe Experimentelle Anästhesie, Charité, Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow Klinikum unter der Betreuung von PD Dr. W. Boemke ohne sonstige Hilfe durchgeführt habe und bei der Verfassung der Dissertation keine anderen als die dort aufgeführten Hilfsmittel und Literaturquellen benutzt habe. Diese Arbeit stellt, auch in Teilen, keine Kopie anderer Arbeiten dar. Ich habe bisher an keiner in- oder ausländischen Medizinischen Fakultät ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht, noch diese oder eine andere Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Berlin, 10.01.2005

Anton Dick